

## KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 108 Bevezető gondolatok**  
Introductory remarks

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS

- 109 Mágnesesen és robotikailag irányítható kapszulaendoszkópia a gyomor vizsgálatában**  
Robotically controlled magnetic capsule endoscopy – could it replace diagnostic endoscopy in the near future?
- 114 Táplálás krónikus májbetegségben az Európai Májkutató Társaság klinikai gyakorlati útmutatója nyomán**  
Evaluation of nutritional treatment and management in chronic liver failure – Counsel of current EASL guidelines
- 129 A bélmikrobiom szerepe az alkoholos és nem alkoholos zsírmáj kialakulásában, progressziójában**  
The role of gut microbiome in the pathogenesis and progression of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease

## KLINIKAI KÉRDÉSEK / CLINICAL QUESTIONS

- 135 A mesenchymalis őssejt-transzplantáció hatásmechanizmusa és alkalmazása perianális Crohn-betegség kezelésében**  
Efficacy and therapeutic mechanism of mesenchymal stem cell therapy in the management of perianal fistulizing Crohn's Disease

## ESETISMERTETÉSEK / CASE REPORTS

- 142 Gyógyszer indukálta akut pancreatitis**  
Drug induced acute pancreatitis
- 145 Mesenterialis panniculitistől akut hasig**  
From mesenteric panniculitis to acute abdomen

- 149 Extracorporalis immunmoduláns kezelések alkalmazása akut gasztroenterológiai kórképekben**  
The use of extracorporeal immunomodulatory treatments in acute gastroenterological disorders

## IRÁNYELV FIGYELŐ / GUIDELINE OBSERVER

- 153 College of Gastroenterology (ACG) klinikai irányelve: felnőttkori colitis ulcerosa**  
ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults

## SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 160 Empátiával gyógyítani, új ismereteket szerezni és azokat továbbadni**  
Interjú prof. dr. Döbrönte Zoltánnal

## PHD FÓRUM / PHD FORUM

- 163 Szerológiai tényezők szerepe a krónikus májbetegségek progressziójának előrejelzésében**  
Prediction of disease progression with different serologic markers among patients with chronic liver disease

## FERRING TUDÁSTÁR

- 170 A gyulladásos bélbetegségek étrendjének és táplálásterápiájának aktualitása**  
Updates of the Nutrition and Nutrition Therapy in Inflammatory Bowel Disease

## TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNYEK / SPONSORED PUBLICATIONS

- 173 Biológiai terápiákat összehasonlító vizsgálatok IBD-ben**
- 174 Havi egy millió – van amikor sok, van amikor kevés**
- 176 Akkreditált továbbképző tanfolyam**  
Continuous Medical Education

# FERRING GASZTROENTEROLÓGIA

## Egyesített erőkkal a remisszó eléréséért

enyhe-, közép súlyos colitis ulcerosa akut fellángolásának kezelésére <sup>1,2</sup>



## GUT HEALTH



PENTASA®



CORTIMENT®

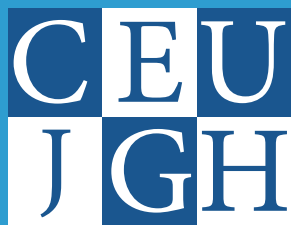


**Pentasa® 4 g retard granulátum** (OGYI-T-4798/06), 4000 mg meszsalazin tasakonként. **Pentasa® 2 g retard granulátum** (OGYI-T-4798/04), 2000 mg meszsalazin tasakonként. **Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).** Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2018. április 11. **Cortiment® 9 mg retard tabletta** (OGYI-T-22753/01) Egy tabletta 9 mg budeszolidot tartalmaz. **Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).** Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2018. március 8. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! „A hatályos alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja a standon és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet ([www.ogyei.gov.hu/gyogyszer-adatbazis/](http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszer-adatbazis/)) honlapon. Elérési útvonal: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu); Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása. A feltüntetett 2019. január 1-től is érvényes árakat a [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu) oldalon hozzáférhető adatok alapján közzétük. Az adatok visszavonásig érvényesek.

Termék	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár	Normatív támogatás összege	Térítési díj normatív támogatás esetén	Emelt támogatás összege (EÜ 90%,11/b)	Térítési díj emelt támogatás esetén
Pentasa® 4 g retard granulátum 30x tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Pentasa® 2 g retard granulátum 60x tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Cortiment 9 mg retard tabletta 30x	29 958	0	29 958	26 962	2 996

**FERRING**  
PHARMACEUTICALS

**Ferring Magyarország Kft.**  
1138 Budapest, Tomori utca 34.  
Tel.: 06-1-236 3800, Fax: 06-1-236 3899  
E-mail: [ferring@ferring.hu](mailto:ferring@ferring.hu)



# Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

## Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 5, Issue 3 / September 2019

### Impressum

#### Advisory Board

Zsolt Tulassay,  
*academician, president*  
János Banai  
Örs Péter Horváth  
Ákos Pap  
István Rácz  
Zsuzsanna Schaff  
Ferenc Szalay  
Gábor Varga  
Tibor Wittmann

#### Editorial office

#### Contributing Editors

István Altorjay,  
*Editor-in-chief, founder*  
László Herszényi  
*Vice-editor-in-chief*  
Béla Hunyady  
Tamás Molnár  
Tibor Gyökerez

#### Editorial Board

Zoltán Csiki  
László Czákó  
Mária Figler  
György Miklós Buzás  
Péter Hegyi  
Ferenc Izbéki  
Márk Juhász  
Ilma Korponay-Szabó  
Péter László Lakatos  
László Madácsy  
Béla Molnár  
Attila Oláh  
Károly Palatka  
Mária Papp  
András Rosztóczy  
Richárd Schwab  
Zoltán Szepes  
László Tiszlavicz  
István Tornai  
Gábor Veres

#### Section editors

János Novák  
György Székely  
Áron Vincze

#### Case report editors

Judit Bajor  
Pál Demeter  
József Hamvas  
Gábor Horváth  
Beáta Gasztonyi  
Zoltán Gurzó  
Lilla Lakner  
Péter Orosz  
Gyula Pécsi  
Attila Szepes  
Lajos Topa

#### International Advisory Board

Günther Krejs, Graz, Austria, *president*  
Monica Acalovschi, Cluj, Romania  
György Baffy, Boston, United States  
Marco Banic, Zagreb, Croatia  
Mircea Diculescu, Bucuresti, Romania  
Francesco Di Mario, Parma, Italy  
Petr Dítě, Brno, Czech Republic  
Joost Drent, Nijmegen, The Netherlands  
Dan Dumitrascu, Cluj, Romania  
Fabio Farinati, Padova, Italy  
Heinz Hammer, Graz, Austria  
Lars Lundell, Stockholm, Sweden  
Juan Ramon Malagelada, Barcelona, Spain  
Peter Malfertheiner, Magdeburg, Germany  
Tomica Milosavljevic, Belgrade, Serbia  
Colm O'Morain, Dublin, Ireland  
Piero Portincasa, Bari, Italy  
Jaroslaw Regula, Warszawa, Poland  
Ioan Sporea, Timisoara, Romania  
Davor Stimac, Rijeka, Croatia  
Gyongyi Szabó, Worcester, United States  
Jan Tack, Leuven, Belgium  
Bojan Tepes, Rogaska Slatina, Slovenia

**Publisher:** Promenade  
Publishing House Ltd.,  
Promenade Publishing Group,  
1037 Budapest, Montevideo str. 7.

**Address:** 1535 Budapest, P.O.B. 804  
**Phone number:** +(36)303274143  
**E-mail:** [recepicio@promenade.hu](mailto:recepicio@promenade.hu)

**Publishing Director:** Pálma Veress

**E-mail address for publications:**  
[editorial.office@ceu-jgh.org](mailto:editorial.office@ceu-jgh.org)

**Key account manager:** Edina Tóth  
+(36)703689982

[toth.edina@promenade.hu](mailto:toth.edina@promenade.hu)

**Layout Editor:** Andrea Pivarcsik

**Online edition:** [www.ceu-jgh.org](http://www.ceu-jgh.org)  
[www.gastronews.olo.hu](http://www.gastronews.olo.hu)

**Printed by** Conint-Print Kft.

**Executive Director:** Attila Váradi

**ISSN number:** HU-2415-9107

**Published** quarterly in 1800 copies

**Annual subscription fee:** 12243 HUF

**Distribution:** Delivered by post for members of the supporting scientific society on basis of addresslist, and for general practitioners after registration free of charge. Editorial office assumes responsibility only for content of numbered pages.

©2019 Promenade  
Publishing House Ltd.  
All right reserved.

**Distributed by Hungarian Post Pte Ltd.**

Postal address: 1932 Budapest; Customer service available on Monday to Wednesday from 8 am to 4 pm, on Thursday from 8 am to 6 pm, on Friday from 8 am to 5 pm on the following toll-free number: +(36)80444444





## Bevezető gondolatok

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság sikeres júniusi nagygyűlésén döntés született a Társaság jövőbeni központi rendezvénye szerkezetének korszerűsítéséről, amire Hegyi Péter kapott felkérést, a törekvés lényege az UEG stílusához és követelményeihez való közelítés. A programbizottság már meg is kezdte a munkát. A CEU-JGH aktuális számában számos, izgalmas és újszerű témáról olvashatunk.

A kapszulaendoszkópia forradalmasította a vékonybél vizsgálatát, ebben a vonatkozásban nagyon érdekes jövőképet rajzol fel Szalai és Madácsy kollégák írása a kapszula gyomorban történő robotizált vizsgálati lehetőségeiről. A krónikus májbetegségeket gyakran kísérő malnutrícióról ritkán esik szó – bár az utolsó nagygyűlésünkön ez kiemelt téma volt –, pedig a téma megfelelő ismerete egyértelműen hozzájárulhat a hatékonyabb kezeléshez. Papp Mária és Vitális Zsuzsa összefoglalója az EASL-irányelveket alapul véve tekinti át a témát, rendkívül hasznos és gyakorlatias formában. A mikrobiota napjaink egyik kiemelt slágertémája, megváltozásának jelentősége lehet számos kórképből. Bán Orsolya és munkatársai a korunk népbetegségének számító zsírmáj és NASH vonatkozásában tekinti át a mikrobiota változásának jelentőségét. Bor Renáta és munkatársai a szintén forradalmian új kezelési lehetőségnek tekinthető mesenchymalis őssejtek Crohn-betegségben történő alkalmazásáról írnak. Érdekes kazuistikákat is közlünk, különösen izgalmas Földi Ildikó és munkatársai esetismertetése, amely az extracorporalis kezelés lehetőségeit demonstrálja súlyos akut pancreatitis esetén. Örömmel ajánlom figyelmükbe Székely György újabb izgalmas interjúját, ezúttal társaságunk egykori főtíkára, Döbrönte professzor volt a beszélgető partner. Folytatódik a PhD-fórum is, Pályu Eszter munkájának összefoglalóját olvashatják a szerológiai tényezők fontosságáról a májbetegségek progressziójának előrejelzésében. Végül közelgő születésnapja alkalmából nagy tisztelettel és szeretettel köszöntjük Varró Vince professzor urat, a fényképéhez csatolt latin jelmondat: „Égve és világítva” az ő nagyívű pályájának mottója is lehet!

**Altörjay István dr.**  
főszerkesztő

*Ardens et lucens.*



Varró Vince professzor

## Introductory remarks

The last annual meeting of the Hungarian Gastroenterological Society in June, was great success, with interesting sections and excellent presenters also from abroad, nevertheless a decision was made about the reconstruction and renewal of the structure and program of future annual meetings, approaching more the style and form of UEG, the task was appointed to Péter Hegyi and he has already started to build the new program committee with enthusiasm. In the present issue of CEU-JGH you will find several exciting and high quality publication, also about revolutionary new subjects. The capsule endoscope enhanced enormously our knowledge about small intestine, the publication of Szalai and Madácsy will describe interesting future possibilities in the investigation of the stomach by capsule using magnetic robotization. Malnutrition accompanying chronic liver disorders is less frequently discussed, despite its importance. Mária Papp and Zsuzsa Vitális delivered an excellent and practical overview of the theme on the base of EASL guidelines. The significance of changes in the microbiota in different disorders is increasingly discussed, Orsolya Bán and coworkers delivered an exciting summary of the significance of microbiome changes in fatty liver and NASH. The use of mesenchymal stem cells in the treatment of Crohn's disease seems to be revolutionary new, an excellent summary about this new way is published by Renáta Bor and coworkers. Among the interesting case report in the present issue I would like especially to draw your attention to the publication of Ildikó Földi, about the use of extracorporeal measurements in the management of severe acute pancreatitis. I cordially invite You to read the interview by György Székely with one of our previous secretary generals of the society, Professor Zoltán Döbrönte. Our PhD forum is going on, now the thesis of Eszter Pályu is summarized about the significance of serological markers in the prognosis of chronic liver disorders. And at the end we would like to celebrate and send our warmest greetings to Professor Vince Varró, on the occasion of his near Birthday!

**Istvan Altörjay, MD**  
Editor-in-chief

# Mágnesesen és robotikailag irányítható kapszulaendoszkópia a gyomor vizsgálatában

## Átveheti a diagnosztikus endoszkópia helyét?

Szalai Milán dr.<sup>1</sup>, Schmiedt Polla dr.<sup>1</sup>, Oczella László dr.<sup>1</sup>, Zsobrák Krisztián<sup>1</sup>, Lovász Barbara dr.<sup>2</sup>, Dubravcsik Zsolt dr.<sup>3</sup>, Madácsy László dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endo-Kapszula Magánorvosi Centrum, Székesfehérvár

<sup>2</sup>SOTE, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, Bács-Kiskun Megyei Oktató Kórháza, Gasztroenterológiai Osztály, Kecskemét

Correspondence: endomabt1@gmail.com

A kapszulaendoszkópia 20 évvel ezelőtti klinikai gyakorlatba történő bevezetése óta hatalmas technológiai és innovációs fejlődésen ment keresztül. Az első vékonybélkapszula prototípushoz képest nemcsak a képminőség és a képrögzítési frekvencia javult, hanem a 2000-es évek közepén megkezdődött olyan kapszulaendoszkópok kifejlesztése is, amelyek már az endoszkóppal elérhető tápcsatornaszakaszok diagnosztikus feltérképezését is szolgálták, mint pl. a nyelőcső, vastagbél- és gyomorkapszula. Az utóbbi 10 évben a vékonybélkapszula-vizsgálat, a nemzetközi irányelvekben az enteroszkópiát megelőzve, a vékonybélbetegségek elsővonalbeli diagnosztikus eljárásává nőtte ki magát. A nyelőcsövet, gyomrot és vastagbelet vizsgáló kapszulaendoszkópos eljárásokkal azonban nem sikerült áttörést elérni a kapszulaendoszkópos diagnosztikában, amelynek legfőbb oka a hagyományos endoszkóppal összehasonlítva a mozgathatóság és irányíthatóság hiánya volt. Ezen összefoglaló közleményben a kapszulaendoszkópia új fejlesztési irányvonalának, a kapszulás endoszkópia közeli jövőjét várhatóan meghatározó navigációs kapszulatechnológiának az új eredményeit szeretnénk összegezni.

KULCSSZAVAK: kapszulaendoszkópia, mágneses kapszulaendoszkópia, navigációs kapszulaendoszkópia, gyomorkapszula

## Robotically controlled magnetic capsule endoscopy – could it replace diagnostic endoscopy in the near future?

Since its introduction to clinical practice 20 years ago, capsule endoscopy has undergone significant technological and innovational improvement. Compared to the first small bowel prototype, it is not only the quality of the images and the image recording frequency that has improved, but in the mid 2000s, with the development of new capsule systems, such as the esophageal, gastric, and colon capsule, the diagnostic mapping of all the endoscopically reachable gastrointestinal tracts became possible. In the last 10 years small bowel capsule endoscopy, overtaking enteroscopy in international guidelines, has become the first-line, basically non-invasive diagnostic procedure for the detection of small bowel diseases. However, there was no breakthrough in capsule endoscopy diagnostics with capsule endoscopy methods examining the esophagus, the stomach and the colon, the main reason for it being the lack of maneuverability compared to traditional endoscopy. In the present review, we would like to summarise the new results of navigation capsule technology, the novel trend that is expected to dominate the near future of capsule endoscopy.

KEYWORDS: capsule endoscopy, magnetically controlled capsule endoscopy, navigation capsule endoscopy, gastric capsule

# 2017-óta a vékonybél kapszulás endoszkópiája

**Crohn-betegség esetén is támogatott indikáció!\***



**Patency kapszula\*\***

**Vékonybél kapszula**

A Crohn-betegség vizsgálatára alkalmas kapszulás endoszkópos centrumok az alábbi helyeken érhetőek el\*\*:



**Debrecen**  
Debreceni Egyetem



**Szombathely**  
Markusovszky Egyetemi  
Oktatókórház



**Győr**  
Petz Aladár Megyei  
Oktató Kórház



**Esztergom**  
Vaszary Kolos Kórház



**Szeged**  
Szegedi Tudományegyetem



**Nyíregyháza**  
Szabolcs-Szatmár-Bereg  
Megyei Kórházak és Egyetemi  
Oktatókórház



**Békéscsaba**  
Békés Megyei Központi Kórház  
Dr. Réthy Pál Tagkórház



**Gyula**  
Békés Megyei Központi Kórház,  
Pándy Kálmán Tagkórház



**Pécs**  
Pécsi Tudományegyetem



**Kaposvár**  
Somogy Megyei Kaposi Mór  
Oktató Kórház



**Budapest**  
Szent Imre Kórház



**Budapest**  
Heim Pál Országos Gyermek-  
gyógyászati Intézet



**Budapest**  
Szent János Kórház és  
Észak-budai Egyesített  
Kórházak  
(gyermek és felnőtt ellátás is)



**Budapest**  
Péterfy Kórház-Rendelőintézet  
és Országos Traumatológiai  
Intézet



**Budapest**  
Simmelweis Orvostudományi  
Egyetem



**Budapest**  
Magyar Honvédség  
Egészségügyi Központ

\*MAGYAR KÖZLÖNY • 2017. évi 96. szám 9167. oldal:

"Crohn-betegség esetén: negatív ileo-colonoscopy és gastroscopy ellenére tartós (legalább 4 hete fennálló) klinikai tünetek, laboratóriumi paraméterek és kiegészítő képalkotó vizsgálatok alapján felmerülő vékonybél érintettség; vagy bizonyított Crohn-betegség esetén, amennyiben alapos a gyanú, hogy a felső tápcsatornát és a vékonybelet is érinti. Az eljárás pontértéke az endoszkópos kapszula árát nem tartalmazza."

\*\*Patency kapszula: a Crohn-betegségnél esetlegesen felmerülő szűkületek felderítésére alkalmas kapszula, mely képalkotó diagnosztikai eszköz nélkül képes feltérképezni, hogy van-e szűkület. Elakadás esetén felülete deformálódik/szétbomlik, mely szűkületet jelez. A Patency kapszulás vizsgálat negatív eredménye esetén használható SB 3-as PillCam vékonybél kapszula.

További információ: Allegro Kft. 1045 Budapest, Berliini utca 47-49. • [www.kapszula.eu](http://www.kapszula.eu) • +36/30-962-88-99



## Bevezetés

Az első kapszulaendoszkópos rendszerek (lenyelhető mini kamera) kifejlesztése és szabadalmaztatása a 2000-es évek elejére tehető (1, 2). Ekkor jött létre az a nanotechnológia, amelynek eredményeként a kapszulaendoszkóp nemcsak lenyelhető méretűvé vált, hanem alkalmas lett a tápcsatorna belsejében történő biztonságos passzív előrehaladásra. A kapszulaendoszkópos technológia a vékonybél területén mára a rutin belgyógyászati és gasztroenterológiai diagnosztika szerves részévé lépett elő (3). A vékonybél-kapszulaendoszkópia az aktuális irányelvek szerint elsőként választandó diagnosztikus eljárás a tisztázatlan eredetű (ún. obstrukus) tápcsatornai vérzés vagy annak gyanúja esetén. Vékonybél-kapszulaendoszkópia végezhető és indikált még emellett gyanított vagy igazolt Crohn-betegségben a vékonybél-érintettség és a gyulladásos aktivitás mértékének lemerésére, valamint lisztérzékenységekben (coeliakia), vékonybelet is érintő polipózis szindrómákban és vékonybél-daganatok gyanúja esetén (4, 5).

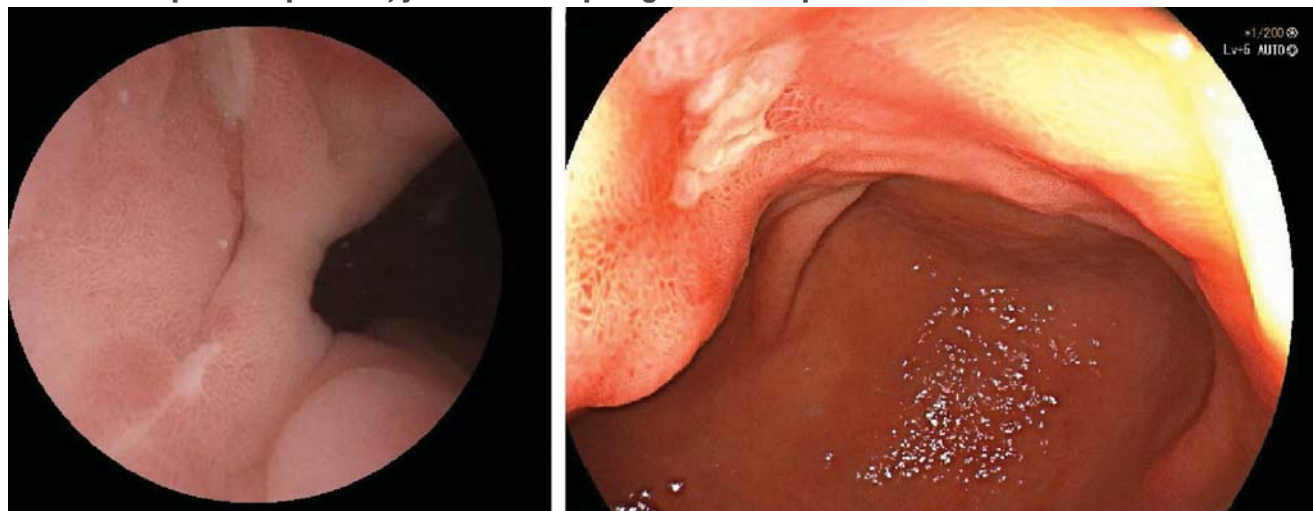
Napjainkig a kapszulaendoszkópos rendszerek odáig fejlődtek, hogy lényegében a hagyományos endoszkóphoz hasonló minőségű, nagy felbontású, széles látószögű, színszűrőkkel is ellátott HD-képfalkotás vált rajtuk keresztül elérhetővé. Ahhoz azonban, hogy a kapszulaendoszkóp átvegye a hagyományos endoszkópia helyét az általános gasztroenterológiai diagnosztikában, még két jelentős problémát kell megoldani. Az egyik az irányított képalkotás kérdése. A hagyományos endoszkópok kamerájának mozgását ugyanis az orvos képes mozgató kerekkel irányítani, lehetőség van a gyanús részekhez többször visszatérve azt tüzetesebben megvizsgálni, maximalizálni az eljárás diagnosztikus értékét. Ezzel szemben a jelenlegi kapszulaendoszkópos rendszerek passzívan sodródnak a tápcsatornában, annak perisztaltikus (továbbító) tevékenységére hagyatkozva. Bár a képrögzítési frekvencia növelésével (0,5-32 kép/sec) és a látószög javításával a diagnosztikus pontosság némileg javítható, azonban a tápcsatornában természetesen előforduló megtöretések,

változó lumentágasság, a kapszula kontrollálatlan sodródása és pörgése gátolja az elfogadhatóan magas és a hagyományos endoszkópiával összemérhető diagnosztikus pontosság elérését (6, 7).

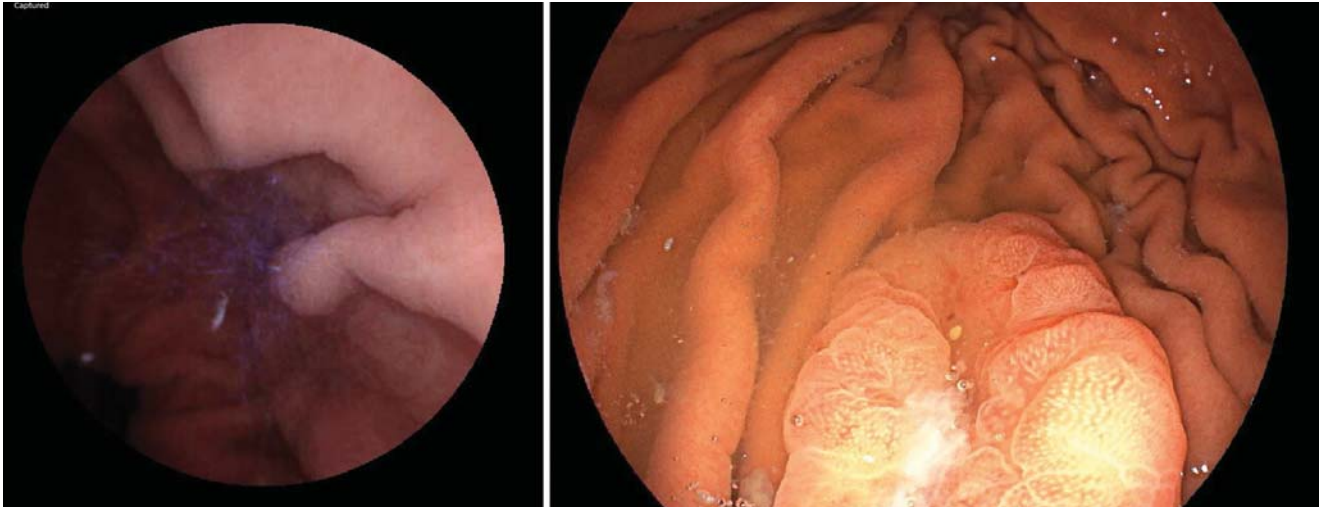
A kapszulavizsgálatok során észlelhető másik fontos probléma, hogy a perisztaltikus tevékenység hiánya (ún. diabéteszes gastroparesis), illetve a tápcsatorna esetleges funkcionális szűkületei a kapszula átmeneti vagy teljes retinálódását (elakadását) okozhatják (ún. kapszula retenció).

A hagyományos kapszulaendoszkóp napjainkban kizárólag a bél perisztaltikáját kihasználva mozog, így gyakran 6-8 órát vesz igénybe a pontos diagnózis felállítása. Jelenleg az általános gyakorlatban használatos kapszulaendoszkópok képtelenek sebességet, irányt, pozíciót változtatni, illetve egy adott pontban maradni. A kapszularobotok már képesek lennének előre, illetve hátrafelé mozgásra, sőt egyhelyben tartózkodásra, akár hosszabb ideig is. Előzetes kutatások során számos kapszularobot prototípust fejlesztettek ki, amelyek már aktív mozgásra is képesek az emberi tápcsatornában (8). Alapvetően két fő irányvonal létezik a fejlesztésekben: az internális és az externális mozgatási módszer. Az internális módszer alatt a helyváltoztató rendszer kapszulába építését értjük. Azonban, ezeknek a rendszereknek a működtetéséhez jelentősen nagyobb mennyiségű energiára lenne szükség. Az internális kapszula mozgatási rendszerek legfőbb hátránya, hogy az aktív mozgatási mechanizmus beépítése nagyobb hibalehetőséget is eredményez. Az externális módszer a külső egység által vezérelt mozgatás, például mágneses vezérlőegység vagy mágneses teret generáló készülék vagy mozgató kar használatával. Nagy előnye ennek a módszernek, hogy a mozgatási mechanizmus a külső mozgóegység által felépített mágneses térrel (és annak változtatásával) valósul meg, ezáltal energiatakarékos megoldás. Hátránya viszont, hogy ez egy alapvetően passzív, kevésbé flexibilis mozgás. A vizsgálatot végző orvos kívülről irányítja a kapszulát egy külső vezérlőegységgel, így ez csökkent térbeli-időbeli pontosságot eredményez.

**1. ábra: 70 éves férfi beteg. Gyógyszeres kezelés mellett nem gyógyuló fibrines alapú, ödémás környezetben ülő gyomorfekély képe az antrumban, az angulus ív előtt. Bal oldali képen a kapszulás, jobb oldali képen gasztroszkópos felvétel.**



**2. ábra: 17 éves nőbeteg. A gyomor korpuzában redőléen ülő 2-3 cm-es bedomborodó, centrálisan bemélyedt térfoglalás, amely szövettanilag diffúz B-sejtes lymphoma (MALT-lymphoma). Bal oldali képen a kapszulás, jobb oldali képen gasztroszkópos felvétel.**



Az előzőekben felsorolt tényezők miatt lényeges diagnosztikai pontosságot érintő javulást és fejlődést jelentene, ha a kapszulaendoszkóp aktív mozgatása megoldott lenne. Természetesen a kapszula mozgatásának hosszú távon is számos potenciális előnye lehetne nemcsak a diagnosztikában, hanem a terápiában is (célzott biopsziás mintavételi, terápiás kezelési lehetőségek, pl. lézeres tumorabláció, gyógyszer bejuttatása).

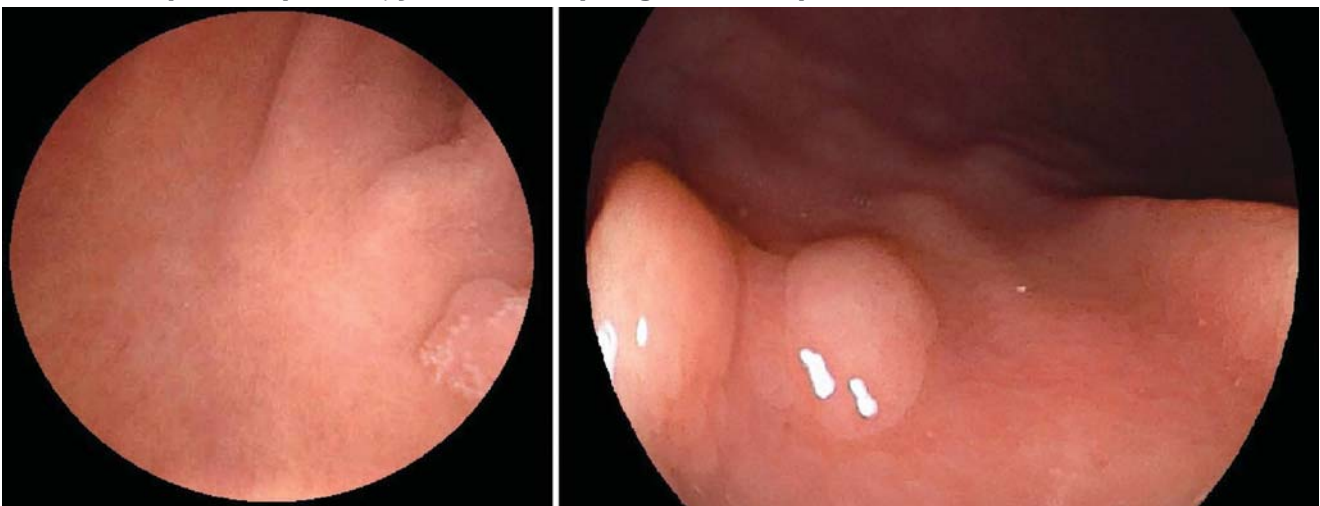
### **Mágnesesen irányított kapszulaendoszkópia (MACE)**

A mágneses kapszulaendoszkópos rendszereket az utóbbi 5-10 évben fejlesztették ki, elsősorban kutatási cézzattal. A korábban elvégzett in vitro kísérletes mágneses kapszulaendoszkópos rendszerekből levont tapasztalatok alapján nyilvánvalóvá vált, hogy a mágneses kapszulák mozgatásához használt külső mágneses mozgató által keltett mágneses erőter fizikai jellemzői jelentősen befolyásolják a kapszula emberi testben történő mozgathatóságát, illetve annak precízitását.

Az Olympus alkalmazott először 2011-ben olyan módosított MR-készülékkel mozgatott kapszulaendoszkópos rendszert, amely az operátor számára lehetővé tette, hogy a tér tetszőleges irányában, víz itatását követően a beteg gyomrába juttatott kapszulaendoszkópot sikeresen mozgatni tudja. Ez az eljárás azonban az MR-berendezés igen magas ára miatt, költséghatékonyság hiányában nem terjedhetett el a gyakorlatban (9).

Az Intromedic 2014-ben kifejlesztett egy kis kalapács alakú külső statikus mágnes által kívülről mozgatható navigációs (NAVI) kapszulát. Bár a kapszulaendoszkóp az orvos által külső mágnessel történő mozgatása számos kísérleti elrendezésben működőképesnek és használhatónak bizonyult, azonban önmagában nem jelentett lényeges áttörést, mivel ezzel a technikával csak durva és hirtelen kapszula-helyzetváltoztatás lehetséges. Ezzel együtt, kis betegszámú klinikai vizsgálat során sikerült kimutatni, hogy víz itatását követően a külső mágneses mozgatással a gyomor nyálkahártyájának 65-86%-át sikerült precízen vizualizálni, és a hagyományos gasztroszkópiához hasonló diagnosztikus

**3. ábra: 26 éves nőbeteg. Banális fundusmirigy-polypus képe a korpusz-antrum határon. Bal oldali képen a kapszulás, jobb oldali képen gasztroszkópos felvétel**





pontosságot elérni (10). Hasonló módon statikus mágnessel mozgatott mágneses kapszulaendoszkópot sikerült a vastagbélben is aborális irányban a coecumból a sigmába végighúzni és irányítottan mozgatni, miközben a vastagbélben a kapszulaendoszkóp elmozdulását hagyományos kolonoszkóppal figyelték és közben a vastagbelet levegőbefúvással feltágították (11). Vashiányos anémiában negatív kolonoszkópia után a MACE alkalmas a gyomor és a teljes vékonybél együlésben történő diagnosztikus vizsgálatára, amely eljárást az Intramedic Navi rendszerével 49 betegben alkalmazták. Eredményeik szerint a MACE-vizsgálat több patológiát talált, mint a gasztroszkópia önmagában, és ráadásul csak a felső tápcsatornát vizsgálva a MACE és a gasztroszkópia diagnosztikus érzékenysége sem különbözött szignifikánsan (12).

A mágneses kapszula a tápcsatorna belsejében történő precíz mozgatása kézi irányítással már csak azért sem lehetséges, mert a tápcsatorna a hasüregben, mint belső térben, változó sűrűségű szövetek által fedve és változó mélységben (távolságban) helyezkedik el a külső mágneshez képest. Ráadásul a kapszula térben való elhelyezkedése, környező szervekhez való viszonya és anterográd vagy retrográd orientációja nem ítéhető meg. A mágneses kapszula mellett tehát szükség van még egy olyan külső robotikán alapuló kontrollmechanizmusra, amely az orvos utasításának (joystick: előre, hátra, fel, le, és oldalra) megfelelően a fenti tényezőket figyelembe véve és kiszámítva vezérli a műveleteket. Mindezen technológiai kihívások optimális megoldását kínálja az Ankon Navicam robotikailag vezérelt mágneses kapszulaendoszkópja, amely a mágneses kapszulát egy, a testen kívül elhelyezett 0,4 T erősségű, a tér három irányába mozgatható és változtatható mágneses erőterrel képes precízen mozgatni és irányítani. Ennek során a vizsgáló orvos két joystick segítségével tudja a mágneses kapszulát a testben a tér bármely irányában elmozdítani, illetve a kapszula tengelye mentén is képes tetszőleges irányú rotációs és billentéses típusú elmozdításra. A rendszer a valós idejű kapszulaendoszkópos kép kezelői felületre történő digitális továbbítása mellett folyamatosan érzékeli a kapszulába épített giroszkóp (3D mozgásérzékelő) és jeladó segítségével a kapszula kamerájának mindenkor aktuális térbeli helyzetét, valamint képes a mágneses kapszulát a test belsejében bármikor lokalizálni. Mindezen jellemzők alkalmassá teszik az Ankon Navicam rendszert a kapszulaendoszkóp precíziós, test belsejében történő manuális mozgatására (13).

A Navicam rendszer egy 28×12 mm nagyságú mágneses kapszulaendoszkópból, egy külső vezérlő mágnesből, adatrögzítő mellényből és a számítógépes munkaterületből áll, ahol a megfelelő szoftver segítségével a valós idejű utánkövetése és a kapszula irányítása megvalósul-

**4. ábra: balról jobbra, fentről lefelé: Kapszuladetektor, Ankon navigációs rendszer, mágneses kapszula, ESNavi szoftver, adatrögzítő és rádiófrekvenciás jeladó mellény**



hat. A vezérlő mágnes öt tengely mentén képes a kapszulát mozgatni: két rotációs és a tér háromdimenziós tengelyei mentén. Ezt a vizsgálóágy és a mágnes helyzetének térbeli háromdimenziós változtatása mellett két egymásra merőleges vektorális mágneses erőter erősségének dinamikus változtatásával lehet elérni. Emellett a kapszula látótengelye irányában történő, automatikus, 360 fokos előre léptetésére is van lehetőség. A felsorolt rendszereket egy robotikailag vezérelt számítógépes szoftver az orvos beavatkozása nélkül automatikusan is képes irányítani. A vizsgálat teljesen noninvasív és biztonságos, a kapszulaetención kívül szövődmények nem fordulnak elő. Természetesen a kapszulaendoszkópia és az MRI-vizsgálatok kontraindikációi itt is érvényesek! A számítógépes vezérlőegységbe programozott utasítás-sorozattal (szkript), jól reprodukálhatóan leképezhető a gyomor teljes belső nyálkahártya-felülete a fundustól az antrumig, ezáltal csökkentve a vizsgálok közötti variabilitást. Természetesen a vizsgáló orvos, amennyiben szignifikáns patológiát észlel, bármikor közbeavatkozhat, és manuális vezérléssel is felkeresheti az elváltozást, ezáltal növelve a lézióról készített felvételek számát és a diagnosztikus pontosságot. A Navicam az első olyan kapszulaendoszkóp, amely kétirányú adatátvitelre és vezérlésre is képes. A mágneses kapszula által készített másodpercenként 1–6 kép, a kapszula térbeli helyzete, illetve a kapszula mindenkor energiaszintje folyamatosan továbbítódik az adatrögzítő mellényen át a vezérlő komputer adatbázisába és kijelzőjére. A vezérlőpult felől a mágneses kapszula korábbiakban felsorolt precíziós irányítása mellett lehetőség van a kapszula képrögzítési sebességének, fényerejének valós idejű változtatására, illetve a kapszula ki- és visszakapcsolására. A vizsgálat menete egyszerű.

A beteg 6 órás éhgyomri periódus után a vizsgálat előtt fél órával nyákdoldót, habzástáplót, majd közvetlenül a mágneses kapszula lenyelése előtt 6-12 dl tiszta vizet fogyaszt, és bal oldalfekvő helyzetben felkényőködve nyeli le a kapszulát. A Navicam kapszulával a nyelőcső disztális szakasza, a Z-vonal, a cardia, a fundus, a corpus, az angulus, az antrum és a pylorus az esetek több mint 95%-ában jól és teljes kiterjedésében leképezhető (13). Átlagos esetben a gyomor teljes belső felületének vizsgálata 30 perc alatt kivitelezhető. Ezt követően a pyloruson át a kapszula irányítottan az esetek közel 59%-ában átvihető, amely manőver sikeres kivitelezése jelentősen csökkenti a gyomor tranzitidőt is a hagyományos kapszulavizsgálattal összehasonlítva (14). Tekintettel arra, hogy a Navicam mágneses kapszulaendoszkóp teljes üzemideje a képrögzítési sebességtől függően 6-10 óra, a gyomor átvizsgálását követően a rendszer egy kapszulával alkalmas a teljes vékonybél nyálkahártyájának feltérképezésére is. Ráadásul, ha a bulbusban a mágneses kapszula kameráját a pylorus felé fordítjuk és így érjük el vele a leszálló duodenumot, akkor a Vater-papilla is láthatóvá tehető, amely az összes MACE-vizsgálat 30%-ában lehetséges (14). A Navicam MACE-t a hagyományos gasztroszkópiával két klinikai vizsgálatban 68, illetve 350 betegben hasonlították össze kínai szerzők, amely vizsgálatokban a mágneses kapszula a gasztroszkópiával megtalált összes nyálkahártya-elváltozások 91,2%-át, illetve 93,4%-át sikeresen azonosította (15, 16). Gasztroszkópiával igazolt korai gyomorrákos betegekben az ESD előtt független vizsgáló által elvégzett Navicam MACE-vizsgálat 10 lézióból 9-et sikeresen azonosított (17). Kínában az elmúlt két évben 99 gyomorrák szűrőcentrumban összesen 3182 tünetmentes lakost vizsgáltak meg Navicam MACE-techniká-

val, amelynek eredményeképp az 50 év feletti tünetmentes lakosság körében 0,78%-ban gyomorrákot, 3,6%-ban GIST-et, 4,9%-ban gyomorfekélyt, és 10,4%-ban benignus gyomorpólipokat sikerült a tünetek megjelenése előtt diagnosztizálni és kiszűrni (18). A vizsgálat eredménye alapján nemcsak a betegek adherenciája és compliance-e volt magasabb a kétévente elvégzett szűrőgasztroszkópiával szemben, hanem a gyomorrák diagnosztikus találat is magasabbnak bizonyult (az összes gyomorrák, minden korcsoportban MACE: 0,22% vs. gasztroszkópia: 0,17%). Egy 2018 júliusában megjelent összefoglaló közlemény alapján, a gyomor vizsgálatára végzett mágneses kapszulaendoszkópia irodalmát áttekintve, az átlagos pontosság a gyomorbetegségek tekintetében 90% felett volt (19). Neves szerzők egy összefoglaló közleményéből idézve: „mágnesesen irányított kapszulas endoszkópia a gyomor vizsgálatára, készen állunk rá?“, azaz a mágneses kapszulavizsgálat a közeljövőben részben átveheti a helyét a diagnosztikus gasztroszkópiának. A jövő kérdése még természetesen, a megfelelő gyomortisztaság elérése, a vizsgálatra fordított idő, a vizsgálat kivitelezését végző személyzet és a költséghatékonyság is (20).

## Következtetések

Összefoglalva, a robotikailag vezérelt és mágnesesen irányított kapszulaendoszkópia egy olyan ígéretes diagnosztikus eljárás, amelynek alkalmazása a közeljövőben jelentősen javíthatja a kapszulavizsgálatok diagnosztikus hozamát a tápcsatorna endoszkóppal vizsgálható szakaszain egyaránt, ezáltal tünetmentes betegek szűrése mellett helye lehet a noninvazív endoszkópos diagnosztikában is.

## Irodalom

- Adler SN. The history of time for capsule endoscopy. *Ann Transl Med* 2017; 5(9): 194.
- Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, et al. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 455: 417-8.
- Goenka MK, Majumder S, Goenka U. Capsule endoscopy: Present status and future expectation. *World J Gastroenterol* 2014; 20(29): 10024-10037.
- Lewis S, Semrad C. Capsule Endoscopy and Enteroscopy in Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2019; 48(1): 73-84.
- Rondonotti E, Spada C, Adler S, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy* 2018; 50(4): 423-446.
- Eliakim R, Yassin K, Shlomi I, et al. A novel diagnostic tool for detecting oesophageal pathology: the PillCam oesophageal video capsule. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1083-89.
- Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM, et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy*. 2006; 38: 963-70.
- Nouda S1, Ota K1, Higuchi K1. Retrograde colon capsule endoscopy with the self-propelling capsule endoscope: The first human trial (with videos). *2018 Jan*; 30(1): 117-118. doi: 10.1111/den.12969 Epub 2017 Oct 17.
- Rey JF, Ogata H, Hosoe N, et al. Inspection of the human stomach using remote-controlled capsule endoscopy: a feasibility study in healthy volunteers (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011 Jan; 73(1): 22-8.
- Imdadur Rahman, Mathieu Pioche, Chan Sup Shim. Magnet Assisted Capsule Endoscopy (MACE) in the Upper GI Tract Is Feasible: First Human Series Using the Novel Mirocam-Navi System. *GIE* 2014 May; 79(5S): AB122.
- Gu H, Zheng H, Cui X, et al. Maneuverability and safety of a magnetic-controlled capsule endoscopy system to examine the human colon under real-time monitoring by colonoscopy: a pilot study. *Gastrointesti-*

- nal Endoscopy* 2017; 85(2): 438-443. doi: 10.1016/j.gie.2016.07.053 Epub 2016 Jul 29.
- Ching HL, Hale MF, Kurien M, et al. Diagnostic yield of magnetically assisted capsule endoscopy versus gastroscopy in recurrent and refractory iron deficiency anemia. *Endoscopy* 2018 Oct 25. doi: 10.1055/a-0750-5682 Epub ahead of print.
- Liao Z, Duan XD, Xin L et al. Feasibility and safety of magnetic-controlled capsule endoscopy system in examination of human stomach: a pilot study in healthy volunteers. *J Interv Gastroenterol* 2012 Oct-Dec; 2(4): 155-160. doi: 10.4161/jig.23751 Epub 2012 Oct 1.
- Jiang X, Qian YY, Liu X, et al. Impact of magnetic steering on gastric transit time of a capsule endoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2018 Oct; 88(4): 746-754. doi: 10.1016/j.gie.2018.06.031 Epub 2018 Jul 11.
- Zou WB, Hou XH, Xin L, et al. Magnetic-controlled capsule endoscopy vs. gastroscopy for gastric diseases: a two-center self-controlled comparative trial. *Endoscopy* 2015 Jun; 47(6): 525-8. doi: 10.1055/s-0034-1391123 Epub 2015 Jan 15.
- Zhuan L, Xi H, En-Qiang LH, et al. Accuracy of Magnetically Controlled Capsule Endoscopy, Compared With Conventional Gastroscopy, in Detection of Gastric Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 1266-1273.
- Qian YY, Zhu SG, Hou X, et al. Preliminary study of magnetically controlled capsule gastroscopy for diagnosing superficial gastric neoplasia. *Dig Liver Dis* 2018 Oct; 50(10): 1041-1046. doi: 10.1016/j.dld.2018.04.013 Epub 2018 Apr 24.
- Zhao AJ, Qian YY, Sun H, et al. Screening for gastric cancer with magnetically controlled capsule gastroscopy in asymptomatic individuals. *Gastrointest Endosc* 2018 Sep; 88(3): 466-474.e1. doi: 10.1016/j.gie.2018.05.003 Epub 2018 May 9.
- Nam SJ1, Lee HS2, Lim YJ3. Evaluation of Gastric Disease with Capsule Endoscopy. *Clin Endosc* 2018 Jul; 51(4): 323-328. doi: 10.5946/ce.2018.092 Epub 2018 Jul 31.
- Spada C1, Hassan C2, Costamagna G3. Magnetically controlled capsule endoscopy for the evaluation of the stomach. Are we ready for this? *Dig Liver Dis* 2018 Oct; 50(10): 1047-1048. doi: 10.1016/j.dld.2018.07.039 Epub 2018 Aug 7.

# Táplálás krónikus májbetegekben az Európai Májkutató Társaság klinikai gyakorlati útmutatója nyomán

Papp Mária dr., Zádori Zsuzsanna, Balogh Boglárka dr. Vitális Zsuzsanna dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

Correspondence: papp.maria@med.undideb.hu

Az alultápláltság (malnutrició) a májcirrózis gyakori szövődménye, ami összefüggést mutat a májelégtelenség progressziójával és a szövődmények (mint például az infekciók, hepatikus encephalopathia és ascites) gyakoribb előfordulásával. Az utóbbi években az elhízás prevalenciájának növekedésével gyakoribbá vált a nem-alkoholos zsírmáj talaján kialakult májcirrózis. Májzsugoros betegekben az alultápláltság, az elhízás és az izomvesztéssel járó elhízás (szarkopéniás obesitas) is ronthatja a betegség prognózist és a túlélést. Emiatt a tápláltsági állapot követése és befolyásolása alapvető jelentőségű. Jelen közleményben az EASL guideline ajánlását követve bemutatásra kerülnek a tápláltsági állapot szűrésére és annak felmérésére szolgáló módszerek, valamint a kezelési alapelvek olyan speciális helyzetekben is, mint a hepatikus encephalopathia, májcirrózisokban kialakuló csontbetegségek, májsebészeti beavatkozást, illetve májtranszplantációt megelőző időszak, vagy a májcirrózisban kialakuló kritikus állapot idején alkalmazandó táplálásterápia.

**KULCSSZAVAK:** májcirrózis, malnutrició, szarkopénia, szűrés, kezelés

## Evaluation of nutritional treatment and management in chronic liver failure – Counsel of current EASL guidelines

Malnutrition is a common complication of liver cirrhosis, which is associated with the progression of liver failure and the frequent occurrence of complications (such as infections, hepatic encephalopathy and ascites). In recent years, due to the increasing prevalence of obesity, liver cirrhosis caused by non-alcoholic fatty liver has become more common. In patient with cirrhosis, malnutrition, obesity and sarcopenic obesity may also worsen the prognosis and survival of the disease. Therefore, follow-up and control of nutritional status are of vital importance. In this publication, following the recommendation of EASL guideline, methods for screening and assessing nutritional status as well as principles of treatment in specific situations such as hepatic encephalopathy, bone diseases in cirrhosis, liver surgery and nutritional therapies in pretransplantation period or in the time of critical condition in cirrhosis are presented.

**KEYWORDS:** liver cirrhosis, malnutrition, sarcopenia, screening, treatment

### Bevezetés

Alultápláltság májcirrózisos betegek 20-25%-ában fordul elő. Súlyosbodása párhuzamos a májelégtelenség progressziójával. Amíg kompenzált stádiumban nincs, vagy nem feltűnő (a betegek 20%-ában észlelték), addig a dekompenzált stádiumban látványos (a betegek több mint 50%-ában) (1). Járhat zsír és/vagy izomszövet-csökkenés-

sel; a nők gyakrabban veszítenek zsírt, míg a férfiakban gyorsabb az izomvesztés (1, 2).

Malnutrició és izomvesztés (szarkopénia) esetén (3) gyakoribbak a szövődmények [mint például az ascites (4), az infekciók (5) és a hepatikus encephalopathia (HE) (6)], és az alultápláltság a csökkent túlélés független előrejelzője májcirrózisos (7, 8) és májtranszplantációra kerülő betegek körében is (9). Ezek alapján a malnutriciót és a szarko-



péniát a májcirrózis szövődményének kell tekinteni, amely rontja a betegség prognózisát.

Még vita tárgya, hogy a malnutríció visszafordítható-e májcirrózisban (10, 11, 12). Általános egyetértés van abban, hogy javítani kell a betegek táplálékfelvételét, és el kell hagyni a korábbi, megalapozatlan korlátozásokat és megszorításokat.

A malnutríció kifejezést, bár általánosságban mind az alul-, mind pedig a túltápláltságra használják, az idézett klinikai gyakorlati útmutatóban (clinical practice guideline – CPG) csak az alultápláltságot értik alatta. Azonban az alultápláltság mellett a túlsúly, vagy elhízás is gyakori májcirrózisban a növekvő számú nem-alkoholos hepatitis (NASH) talaján kialakult májsugor miatt. Izomvesztés ezekben a betegekben is előfordulhat, de az elhízás miatt a szarkopénia könnyen elnézhető. Az obesitas és a szarkopéniás obesitas is ronthatja a májcirrózis prognózisát (13, 3).

### A malnutríció és az obesitas szűrése és értékelése: kit, mikor és hogyan?

A tápláltsági állapot szűrése során azokat a betegeket igyekszünk azonosítani, akik alultápláltak, vagy nagy a rizikója az alultápláltságnak. Az így megtalált betegekben el kell végezni a sokkal összetettebb és időigényesebb tápláltsági állapot felmérést, a malnutríció fennállásának megerősítése és súlyosságának megítélése céljából (14), hogy szükséges esetben beavatkozhatunk. Dekompenzált májsugorosok esetén célszerű a szűrést elvégezni.

#### Tápláltsági szűrővizsgálatok

Minden egyéb értékelés nélkül, alultáplált az, akinek alacsony a testsúlya, és a testtömegindexe [body mass index, BMI: testsúly (kg)/testmagasság<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)] kisebb, mint 18,5 kg/m<sup>2</sup> (15). (Ezen betegek nagy részének szarkopéniája van). Illetve szűrés nélkül is magas rizikójúnak kell tekinteni az előrehaladott májsugoros betegeket (Child-Pugh C-stádium) (14). Az említett két csoportban nem kell szűrést végezni, hanem közvetlenül a részletes tápláltsági felmérést kell elvégezni.

#### 1. táblázat: Táplálási szűrőmódszerek májsugoros betegekben

	Kivitelezés	Validálás
RFH-NPT*	I. 1. ábra	Korrelációt mutat a betegség klinikai rosszabbodással és annak súlyosságával (Child-Pugh és MELD-pontrendszerek), valamint a szövődmények jelenlétével, mint az ascites, hepato-renális szindróma, HE epizód. Ráadásul a RFH-NPT-ben észlelt javulás, jobb túléléssel járt (16)
A Májbetegek Alultápláltsági Szűrővizsgálata Kérdőív (The Liver Disease Undernutrition Screening Tool)	Hat, a beteghez intézett kérdésen alapul: 1. táplálékfelvétel, 2. testsúlycsökkenés, 3. bőralatti zsírszövetvesztés, 4. izomtömeg-csökkenés, 5. vízretenció, 6. a funkcionális státusz romlása	Magas a pozitív prediktívérték (93%), de alacsony a negatív prediktív érték (37,5%)

\*A Royal Free Hospital-Tápláltsági Állapot Besorolási Pontrendszer (Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool); MELD: Model End-Stage Disease

A malnutríció szűrésére több pontrendszer is rendelkezésre áll. Ezek többségét nem májbetegekre dolgozták ki. Májbetegekben értékelésüket általában zavarja a májcirrózisban gyakori folyadékretenció jelenléte. Két májbetegségre specifikus módszer létezik, azonban mindkettő még további validálást igényel.

1. A Royal Free Hospital-Tápláltsági Állapot Besorolási Pontrendszer (Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool RFH-NPT) (16). A pontrendszer alkalmazása kevesebb, mint 3 percig tart, és nem igényel speciálisan erre kiképzett szak személyzetet (1. táblázat, 1. ábra) (2). A Májbetegek Alultápláltsági Szűrővizsgálata Kérdőív (The Liver Disease Undernutrition Screening Tool) csaknem teljesen a beteg szubjektív megítélését tükrözi. Bár magas a pozitív prediktív értéke (93%), a negatív prediktív értéke alacsony (37,5%), ami azt jelenti, hogy a negatív szűrési eredmény nem zárja ki az alultápláltságot (17) (A részletes kérdőív nem kerül bemutatásra). Amennyiben az induló szűrés negatív, ezt a későbbiekben célszerű ismételni.

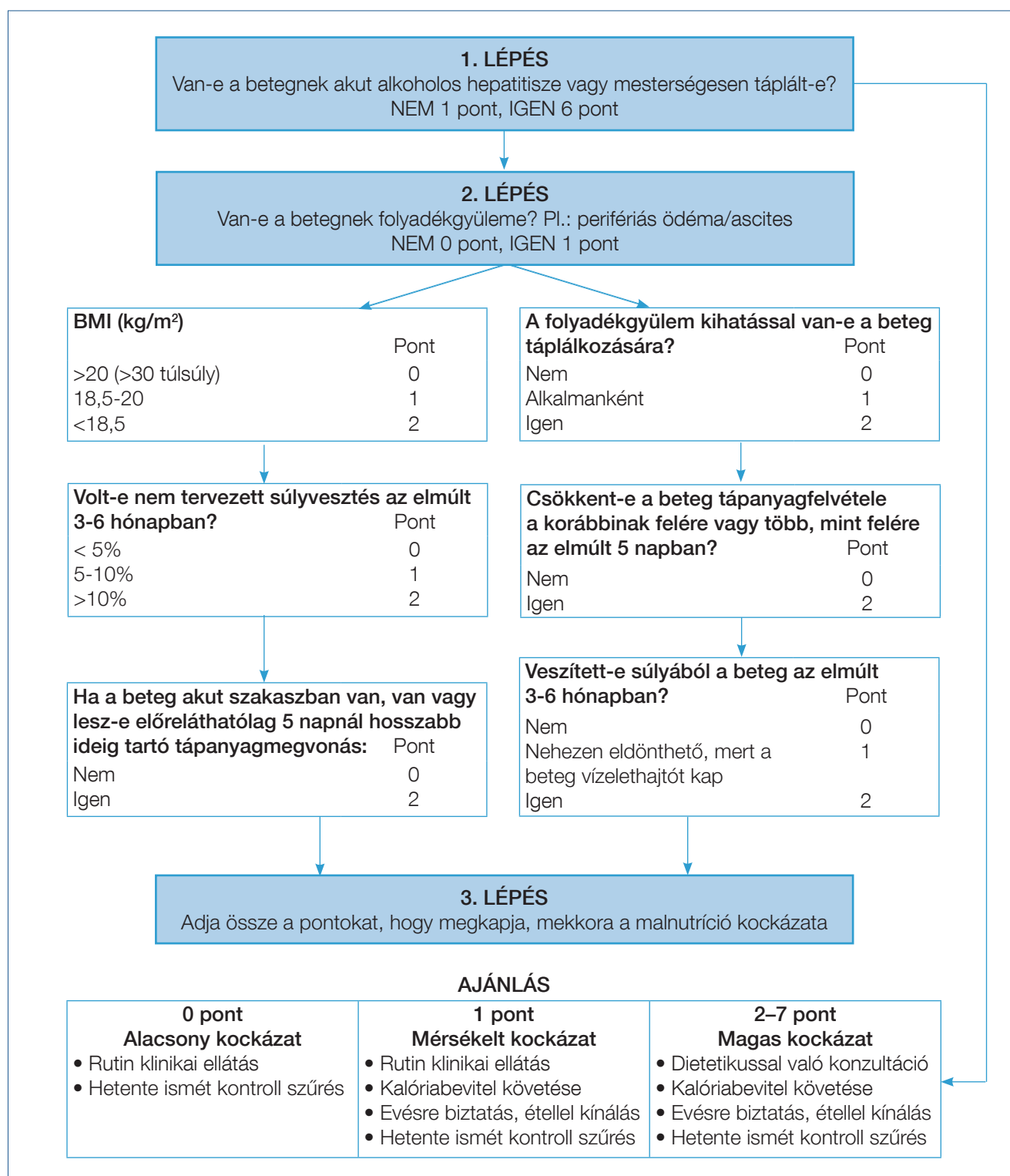
#### Részletes tápláltsági felmérés

A magas kockázatú betegcsoportban, el kell végezni a részletes tápláltsági állapot felmérést a malnutríció diagnózisának megerősítése és súlyosságának megállapítása céljából. Célszerű ezt egy képzett dietetikusra, vagy táplálási szakemberre bízni. Magas kockázatúakban, járóbetegek esetén 1-6 havonta, bent fekvő betegek esetén a felvételkor, illetve bennfekvés ideje alatt periódikusan értékelni, és dokumentálni kell (14), amelybe beletartozik az izomtömeg mérése, a teljes értékelési eljárás (global assessment tool), valamint részletes tájékozódás a táplálékfelvételtől.

#### Szarkopénia

Bár az izomszövet legfontosabb funkciója a mozgás, emellett a szervezet számára egy jelentős fehérjeraktár is. Katabolikus állapotban az izomban lévő aminosavakat és proteineket mobilizálja a szervezet, ami az izomtömeg csökkenéséhez vezet. Az izomvesztés cirrózisokban növeli a mortalitást (18).

**1. ábra: RFH-NPT (Royal Free Hospital-Tápláltsági Állapot Besorolási Pontrendszer; Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool)**



Ezért az izomvesztés mérése a malnutríció felmérésének fontos komponense. A vázizomzat direkt módon történő értékelése keresztmetszeti képalkotó vizsgálatot igényel (19). Mivel a psoas és a paravertebrális illetőleg a hasfali izomzat relatíve független a fizikai aktivitástól és a vízviszszartartás mértékétől, ugyanakkor a májcirrózis metabolikus és a molekuláris zavarai méretüket befolyásolják, az izomtömeg becslésére általánosan elfogadott módszer az

L3-csigolya magasságában végzett komputertomográfiás (CT) analízis. A rendelkezésre álló képelemző szoftverek bármelyike használható. A kapott értéket normalizálni kell figyelembe véve a beteg testmagasságát (20). Bár mágneses rezonancia (MR) vizsgálattal is meghatározható a vázizomzat mérete, a májcirrózisos betegpopulációra vonatkozó adatok egyelőre nem elegendők, valamint a normálértékek sem kerültek meghatározásra.

## 2. táblázat: A szarkopénia mérése

Módszer	Kivitelezés	Validálás
MAMC*	A kar középszakaszának körfogata mínusz (TSF** $\times$ 0,314) (25)	Prognosztikus értéke van (24). Az alacsony MAMC-érték a transzplantáció utáni halálozás független előrejelzője férfiakban (25)
MAMA***	$=(MAMC)^2/4 \times 0,314$	Prognosztikus értéke van (24)
DEXA****	Röntgensugárzás gyengülésének mérése	Férfiakban a felső végtagon mért zsírmentes testtömeg jó összefüggést mutatott a transzplantációs várólistán 4 hónapon belül bekövetkezett halálozással (26)
BIA*****	Bioelektromos ellenállásmérés	Nem megfelelő
Funkcionális tesztek		
Kézszerítő erő	Kézszerítőerő mérése	Összefüggést mutat a súlyos szövődmények kialakulási gyakoriságával és a mortalitással is (28)
Esendőség („frailty”) szindróma	1. nem szándékos testsúlyvesztés 2. fáradtságérzés (önértékelésen alapuló kérdőív alapján) 3. gyengeség (szerítőerő-csökkenés) 4. lassú sétasebesség 5. csökkent fizikai aktivitás (29)	Májtranszplantációs várólistán lévőkben a Fried Frailty Index pontszám emelkedése, MELD-pontszámmal történt korrekciót követően is, szoros összefüggést mutatott a halálozással (29)
SPPB*****	Három teljesítmény alapú teszt: 1. ismételt székről történő felállások idejének mérése 2. egyensúlyvizsgálat 3. járási sebesség meghatározása	Eredménye nem korrelál a CT alapján meghatározott izomtömeggel (30), de jelzi a várólistán bekövetkező halálozás valószínűségét (29)

\* Kar középső szakaszának körfogatmérése, (mid-arm muscle circumference); \*\* Triceps bőrredő (triceps skinfold); \*\*\* Kar középső szakaszának izomterülete (mid arm muscular area); \*\*\*\* Kettős energiájú röntgensugár abszorpciometria (dual-energy X-ray absorptimetry); \*\*\*\*\*tetrapolar bioelectrical impedancia analysis, tetrapoláris bioelektromos impedancia analízis (tetrapolar bioelectrical impedancia analysis); \*\*\*\*\* Short Physical Performance Battery

A költségek és a sugárterhelés miatt, a klinikai gyakorlatban a CT-vizsgálat, különösen annak ismételése, nem tekinthető a tápláltsági állapot kivizsgálásában rutin módszernek. Tekintve, hogy a májcirrózisos betegek esetén egyéb okok miatt (hepatocelluláris karcinóma, transzplantáció elbírálása, vaszkuláris söntök, vagy kapuvéna-trombózis ábrázolása) gyakran kerül sor CT-vizsgálatra, így ezeken a képeken, legalább egy alkalommal, a szarkopénia elemezhető. Értékeléskor figyelembe kell venni az életkort, a nemet és az etnikai különbségeket.

A CT-vizsgálattal történő vázizomtömeg-meghatározás előrejelző szerepét transzplantációra váró betegekben egy metaanalízis bizonyította, amely szerint független kapcsolatot áll fenn az alacsony izomtömeg és a transzplantáció utáni halálozás között (a szarkopénia poolozott kozkázati hányadosa (HR 1,84, 95%CI: 1,11–3,05). Ez a MELD-pontszámtól független kockázati tényező volt (21).

A izomtömeg-értékelés történhet egyszerű ágymelletti antropometriai módszerekkel (22), mint például a kar középső szakaszának körfogatmérése (mid-arm muscle circumference, MAMC, a kar középső szakaszának izomterülete (mid-arm muscular area, MAMA) és a Triceps bőrredő (triceps skinfold TSF), amelyek mérése gyors, olcsó, és a vízretenció sem befolyásolja őket. Képzett személyzet esetén ezek a módszerek jó inter- és intraobszervációs egyezést mutatnak (23, 24, 25). A teljes test kettős energiájú röntgensugár abszorpciometria (dual-energy X-ray absorptimetry, DEXA) segítségével mérhető a csontok szervesetlenanyag-denzitása, a zsírtö-

meg és a zsírmentes tömeg és pontosan meghatározható a végtagok izomtömege. Ez sugárterhelést jelent, nem olcsó, ráadásul a vízretenció zavarja az értékelést. Egy nem régiben megjelent közlemény szerint, férfiakban a felső végtagon mért zsírmentes testtömeg azonban jó összefüggést mutatott a transzplantációs várólistán 4 hónapon belül bekövetkezett halálozással (26).

A tetrapoláris bioelektromos impedancia-analízis (tetrapolar bioelectrical impedancia analysis, BIA)

A szegmentális BIA-mérések lehetővé teszik a végtagi zsírmentes tömeg meghatározását. A BIA egyszerű, olcsó módszer, azonban májsugorban a változó hidrátsági állapot miatt nem megbízható (27).

A vázizomzat tömege becsülhető a funkció értékelésével. A kéz szorító erejének mérése egyszerű, olcsó és hatékony módszere a malnutríció detektálásának májsugoros betegekben (28).

Az esendőség („frailty”) szindrómát a beteg különféle stresszorokra mutatott fokozott érzékenységgel, a csökkent fiziológiai tartalékokkal és a funkcionális állapot hiányosságával definiálhatjuk. A geriátriában alkalmazott Fried Frailty Index használható májsugoros betegek esetén is (29, 30). A szervezet teljesítményének validált mérési módszere (Short Physical Performance Battery, SPPB) meghatározása 2-3 percet vesz igénybe. Jelenleg nincs standardizált, vagy univerzálisan elfogadott kritériumrendszer az esendőség szindróma meghatározására májsugor esetén (2. táblázat).



## 3. táblázat: Teljes tápláltsági értékelés

Kivitelezés	Validálás
<b>SGA*</b> I. 4. táblázat	Májtranszplantáció kapcsán összefüggést mutat a betegség súlyossággal és különböző prognosztikai mutatókkal (32). Nincs egyezés az SGA és a többi tápláltsági állapottmérés (teljes limfocitaszám, MAMC, MAMA, TSF, scapula alatti bőrredő vastagság, BMI, kézszorítóerő) eredménye közt ( $K < 0,26$ ) (3, 33). Más objektív módszerekhez viszonyítva az SGA májbetegekben alulbecsüli az izomvesztés prevalenciáját (34).
<b>RFH-GA**</b> I. 2. ábra	Reprodukálható, más testösszetétel-mérés eredményeivel korrelál. Előrejelzi a túlélés és a poszttranszplantációs szövődmények valószínűségét (23).

\* Szubjektív globális tápláltsági értékelés (subjective global assessment); \*\* Royal Free Hospital-globális tápláltsági értékelés (Royal Free Hospital-global assessment)

## 4. táblázat: Szubjektív globális tápláltsági értékelés (SGA)

KÓRTÖRTÉNET	SGA-besorolás		
	A	B	C
<b>1. Testsúlyváltozás</b>			
<b>Ruha méret:</b> Nem változott _____ Változott _____			
<b>Teljes súlyvesztés</b> az előző hónapban: _____ 6 hónapban _____ 1 évben _____			
<b>A súlyvesztés %-os aránya:</b> _____ <5% _____ 5-10% _____ >10%			
<b>Változás az elmúlt 2 hétben:</b> Növekedés (súlygyarapodás) _____ Nincs változás (stagnálás) _____ Csökkenés (további súlyvesztés) _____			
<b>2. Táplálék bevitel</b>			
<b>Csökkenés:</b> Akaratlan _____ Szándékos _____			
<b>Teljes változás:</b> Nincs változás _____ Változás – növekedés _____ vagy csökkenés _____			
<b>Időtartam:</b> Hetek _____ Hónapok _____			
<b>Étrendváltozás:</b> _____ A szükségesnél kevesebb szilárd étel fogyasztása (pl. 75%, 50%, 25%-os bevitel) _____ Teljesen folyékony étrend _____ Kalóriaszegény folyadékok _____ NPO (éhezés)			
<b>3. Gasztrointesztinális tünetek (2 hétnél tovább tartó naponta jelentkező)</b>			
Nincs _____ Hasmenés _____ Dysphagia / Odynophagia _____ Hányinger _____ Hányás _____ Anorexia _____			
<b>4. Funkcionális hanyatlás</b>			
<b>A leépülés mértéke:</b> Nincs _____ Enyhe _____ Súlyos _____			
<b>Időtartam:</b> Napok _____ Hetek _____ Hónapok _____			
<b>Típusa:</b> Mozgásképes (sétál, vagy kerekesszéket használ) _____ Ágyhoz kötött _____			

FIZIKÁLIS VIZSGÁLAT	Megfelelően táplált (A)	Mérsékelten alultáplált (B)	Súlyosan alultáplált (C)
<b>5. Izomvesztés</b>			
Biceps _____ Triceps _____ Combizom _____ Deltoid _____ Halánték _____			
<b>6. Szubkután zsírvastagság</b>			
Triceps _____ Mellizom _____ Szem _____ Periorális _____ Interosseális _____ Palmáris _____			
<b>7. Ödéma</b>			
Kezek _____ Keresztcsonti _____ Alsó végtag _____			

Tápláltsági állapot teljes értékelésének eljárása májcirrózisban

A szubjektív globális tápláltsági értékelés (subjective global assessment, SGA) a tápláltsági állapot klinikai értékelését jelenti, nem tartalmaz objektív méréseket (27), mégis jó interobszervációs reprodukálhatóságot mutat (31–34) (3. és 4. táblázat). Az értékelési rendszer a beteg kórtörténetén és fizikai vizsgálatán alapszik. A kórtörténet tartalmazza a testsúly változást, a táplálékbevitelt, gasztrointesztinális tüneteket és a funkcionális leépülést. A fizikai vizsgálat vizsgálja az izomvesztést, a szubkután zsírvessztést, és az ödéma jelenlétét. Az SGA értékelése szubjektív; az értékelés során 3 csoportra bontja a betegeket a klinikus megítélése szerint: (a) jól táplált, (b) enyhén/mérsékelt alultáplált, (c) súlyosan alultáplált.

A májsugoros betegek tápláltsági állapotának felmérésére használt Royal Free Hospital-globális tápláltsági értékelés (Royal Free Hospital-global assessment, RFH-GA) (2. ábra) a szárazsúly BMI- és a MAMC-érték alapján a betegeket a következő 3 csoport valamelyikébe sorolja: Megfelelően táplált, mérsékelt alultáplált (vagy legalábbis ennek gyanúja), vagy súlyosan alultáplált. Ennek a módszernek a hátránya, hogy meghatározása időigényes, és a megbízhatóság érdekében gyakorlott vizsgálonak kell végeznie.

Tápanyagfelvétel ellenőrzése

A diétára vonatkozó riportok hasznos gyakorlati segítséget jelentenek a táplálás módosításához, mivel meghatározható, hogy a beteg mit és mennyit képes, vagy szokott enni, milyen táplálási hiba áll fenn, amelyet korrigálni kell. A táplálékfelvétel részletes elemzésnek ki kell terjednie: a táplálék- és folyadékbevitelre, táplálék-kiegészítőkre, az

étkezések számára, és azok időpontjára a nap folyamán (mint például az étkezések – pl. a reggeli és a késő esti étkezés – között eltelt idő), emellett a kalóriatartalomra, a bevitt fehérje mennyiségére és minőségére. Fel kell mérni az étkezést gátló tényezőket: hányinger, hányás, bizonyos ételekkel szembeni averzió, íz, alacsony sótartalmú diéta, korai teltségérzés, gasztrointesztinális fájdalom, hasmenés, vagy szorulás. A rövidített beteggenerálta szubjektív globális tápláltsági értékelés (Abridged Patient Generated Subjective Global Assessment Tool, abPG-SGA) tünetekkel kapcsolatos részét fel lehet használni a kérdések megfogalmazásához (35) (5. táblázat).

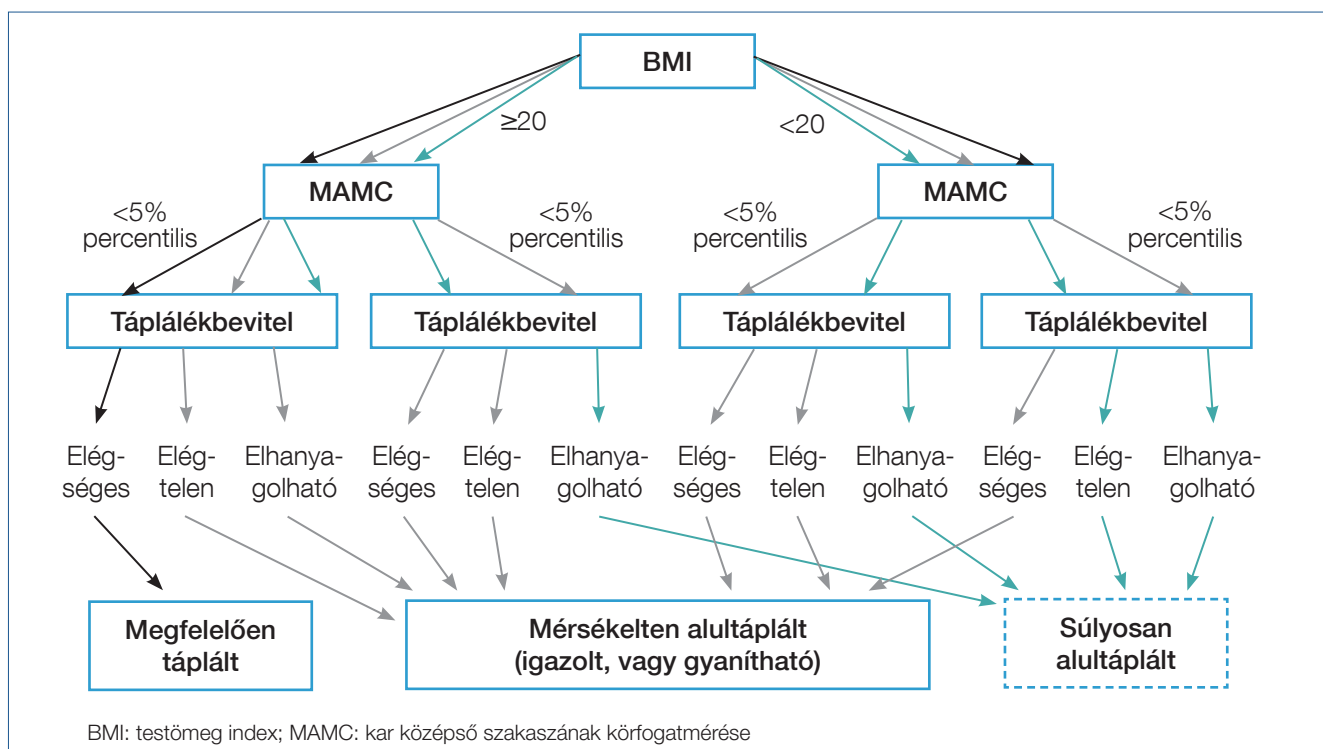
A táplálkozással kapcsolatos értékelés időigényes, képzett szakembert igényel, és szükség van a beteg megfelelő szellemi funkcióira, visszaemlékező képességére és együttműködésére. Legjobb, ha a 3 napos diétás napló vezetését tartják, amennyiben a beteg erre képes. Ha ez nem lehetséges, a 24 órás időtartamra kiterjedő visszakérdezés is megoldás lehet (36), amely rövidtávú emlékezetet igényel, kevésbé megterhelő és valószínűleg kevésbé befolyásolja az étkezési szokásokat, mint az étkezési napló vezetése, ráadásul nem igényel különösebb műveltséget (37).

Ha táplálkozással kapcsolatos részletes felmérés nem is történik meg, egy alaptájékoztatót el kell végezni arról, hogy az elfogyasztott táplálék mennyisége változott-e, ha igen, milyen mértékben (például megfelelő és mennyi ideje (38).

### Obesitas májcirrózisban – Értékelés és értelmezés

Az elhízás és NASH talaján kialakult májcirrózis gyakoribbá válása miatt egyre többször találkozunk elhízott májsugorban szenvedő betegekkal. Az obesitas nem

2. ábra: Royal Free Hospital-globális tápláltsági értékelés (RFH-GA)



## 5. táblázat: Rövidített beteg-generálta szubjektív globális tápláltsági értékelés (The Abridged Patient Generated Subjective Global Assessment Tool, abPG-SGA)

<h3>1. Testsúly</h3> <p>Összefoglalás a jelenlegi és a korábbi testsúlyomról:</p> <p>A testsúlyom jelenleg _____ kg</p> <p>A testmagasságom _____ cm</p> <p>Egy hónappal ezelőtt _____ kg voltam</p> <p>Hat hónappal ezelőtt _____ kg voltam</p> <p>Az elmúlt két hétben a testsúlyom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• csökkent</li> <li>• nem változott</li> <li>• nőtt</li> </ul>	<h3>2. Táplálékbevitel</h3> <p>A táplálékbevitel az elmúlt egy hónapban a korábbi időszakhoz képest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nem változott,</li> <li>• több, mint korábban volt</li> <li>• kevesebb, mint korábban volt</li> </ul> <p>Az ételeim jelenleg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hagyományos ételek, de kisebb adagok</li> <li>• kevés szilárd étel</li> <li>• csak folyadék</li> <li>• csak táplálék-kiegészítők</li> <li>• mindenből nagyon keveset</li> <li>• csak enterális, parenterális táplálás</li> </ul>														
<h3>3. Tünetek</h3> <p>Az elmúlt két hétben az alábbi problémák miatt nem tudtam eleget enni: (pipálja ki az önre vonatkozókat!)</p> <table border="0"> <tr> <td>• nincs probléma az étkezéssel</td> <td>• hányás</td> </tr> <tr> <td>• étvágytalanság, nincs kedvem enni</td> <td>• hányinger</td> </tr> <tr> <td>• székrekedés</td> <td>• hasmenés</td> </tr> <tr> <td>• szájszárazság</td> <td>• szájszárazság</td> </tr> <tr> <td>• ízérzékszavar, nem érzem az ételek ízét</td> <td>• zavarok az illatok</td> </tr> <tr> <td>• fájdalom hol?</td> <td>• nyelési nehézségek</td> </tr> <tr> <td>• egyéb:</td> <td>• gyors teltségérzet</td> </tr> </table>	• nincs probléma az étkezéssel	• hányás	• étvágytalanság, nincs kedvem enni	• hányinger	• székrekedés	• hasmenés	• szájszárazság	• szájszárazság	• ízérzékszavar, nem érzem az ételek ízét	• zavarok az illatok	• fájdalom hol?	• nyelési nehézségek	• egyéb:	• gyors teltségérzet	<h3>4. Tevékenységek</h3> <p>Kérjük az alábbi lehetőségek közül válassza ki a legmegfelelőbbet!</p> <p>Az elmúlt egy hónapban általánosságban úgy tudom értékelni a napjaimat, hogy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mindent a megszokott módon el tudtam végezni</li> <li>• nem teljesen a megszokott módon, de képes voltam többé-kevésbé elvégezni a teendőimet</li> <li>• nem éreztem elég erőt a legtöbb dologhoz, de fél napnál kevesebbet töltöttem ágyban vagy széken ülve</li> <li>• nagyon kevés dolgot tudtam elvégezni, a nap nagy részét ágyban vagy széken ülve töltöttem</li> <li>• sok időt töltöttem ágyban fekve, ritkán keltem fel</li> </ul>
• nincs probléma az étkezéssel	• hányás														
• étvágytalanság, nincs kedvem enni	• hányinger														
• székrekedés	• hasmenés														
• szájszárazság	• szájszárazság														
• ízérzékszavar, nem érzem az ételek ízét	• zavarok az illatok														
• fájdalom hol?	• nyelési nehézségek														
• egyéb:	• gyors teltségérzet														

zárja ki az alultápláltság egyidejű jelenlétét. A vázizomvesztés és a zsírszövet-felhalmozódás kombinációját szarkopéniás obesitasnak nevezzük (39). Emellett gyakori a transzplantációt követően megjelenő, fokozódó elhízás és a metabolikus szindróma. Ezekben az esetekben is a zsírszövet felszaporodása mellett a vázizomzat párhuzamos csökkenése észlelhető (40). Ezért az alultápláltságot rutinszerűen vizsgálni és kezelni kell a kövér májsugoros betegekben is. Amennyiben nincs folyadék-retenció, a BMI alkalmas az elhízás felismerésére ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Ha vízretenció észlelhető, a testsúlyt korrigálni kell a száraztestsúly becslése alapján (41), amely történhet az ascites teljes lebocsátását követő testsúlyméréssel, vagy ha elérhető, a vízretenciót megelőző testsúly alapján, vagy az ascites súlyosságának megfelelő testsúlyszázalék kivonásával (enyhe:  $-5\%$ , mérsékelt:  $-10\%$ , súlyos:  $-15\%$ ), amennyiben kétoldali alsó végtagi ödéma is jelen van, még  $5\%$ -ot kell levonni. Ezt ugyan egyelőre nem validálták, de kitűnő inter-obszervációs egyezést igazoltak. A szárazsúly BMI a száraztestúly (kg) és a testmagasság ( $\text{m}^2$ ) négyzetének hányadosaként adható meg.

### Májcirrózisos betegek táplálásterápiájának alapelvei

Mivel májsugoros betegekben alultápláltság és szarkopéniás esetén kedvezőtlen kimenetel várható (14, 42–44), a táplálást bizonyos általános alapelveknek megfelelően kell végezni.

#### Energia- és fehérjeigény májcirrózisban

Májcirrózisban éhezési állapot alakul ki (45). A respirációs hányados csökkenése mutatja, hogy a betegekben a primer energiaforrássá glükóz helyett a zsírsavak válnak. A súlyos éhezési állapot kialakulásában több tényező játszik szerepet. Csökken a táplálékfelvétel, a felszívódás és kórosá válik a tápanyag-metabolizmus is (46).

Csökken a táplálékfelvétel a krónikus betegség okozta étvágytalanság miatt. Az ascites hasúri nyomásemelkedést, hányingert és a korai telítettség érzést provokálhat. A cink hiánya ízérzékszavart okoz, míg a túlzott sómegszorítás miatt az étel íztelenné válhat a beteg számára.

Cirrózisban a felszívódási zavarok is több oka van, amely nem minden részletében tisztázott (47). Cholestatikus



májbetegségek estén csökken az epetermelés, amely csökkent micellaképződéshez és a hosszú szénatomszámú zsírsavak felszívódási zavarához vezet. A portális hipertenzió gastropathia és enteropathia, a megváltozott bélflóra és a krónikus laktulózhasználat is hozzájárul a felszívódási zavar kialakulásához. Emellett alkoholos májsugor esetén gyakran társuló rendellenesség a pancreaselégtelenség (48). Tovább rontják az állapotot a helytelenül javasolt fehérjemegszorítás, illetve a kórházi tartózkodás alatti vizsgálatok és terápiás beavatkozások előtti éhezések.

A malnutríció kialakulásában a makrotápanyagok kóros metabolizmusának is kulcsszerepe van. Kóros a szénhidrát-anyagcsere (perifériás inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia, csökkent glikogénszintézis), fokozódik az aminosavakból, glicerolból, piruvátból és laktátból történő glükoneogenezis, aminek fontos szerepe van az izomvesztésben. Az üres glikogénraktárak miatt ezek a mechanizmusok már rövid éjszakai éhezés során is aktiválódnak. Ráadásul a glükoneogenezis energiaigényes folyamat, amely tovább növeli a nyugalmi energiaigényt (resting energy expenditure, REE). A kóros aminosav-metabolizmus miatt alacsony a metionin és az elágazó aminosavak szintje, amely szintén szoros összefüggést mutat az izomatrófiával. Dekompenzált májsugorban hipermetabolizmus jellemző, amelynek hátterében a szimpatikus idegrendszer aktiválódása állhat (49).

Az energiafelvételnek fedeznie kell a teljes energiaigényt (total energy expenditure, TEE), amelybe beletartozik a REE, a táplálékgenerált hőtermelés és a fizikai aktivitás energiaszükséglete. A dekompenzált májcirrózisos betegek fizikai aktivitása csökken, és tovább romlik, ha a beteg kórházba kerül. A TEE 28-37,5 kCal/tskg/nap között van (50), mérése a klinikai gyakorlatban nem megvalósítható. Egyes tanulmányok szerint a dekompenzált májsugor befolyásolja (pl. az ascites növeli) (51) az REE-t. Más tanulmányok ezt nem tudták igazolni (52, 53). Ha a mért REE magasabb hipermetabolizmus áll fenn. Az REE meghatározása prediktív formula segítségével előrehaladott májsugorban pontatlan, ezért hacsak lehet, az indirekt kalorimetriát kell alkalmazni (45). A kézi kaloriméter használata a beteg napi kalóriaigényének egy lehetséges, ágyemlleti meghatározási módja (54).

Májsugorosokban a legtöbb táplálással foglalkozó intervenciós tanulmány a legalább 35 kCal/tskg/nap energia-bevitelt javasol, ahol a testsúly a mért érték ascites szerinti korrekciójával számolandó. A szájon át történő táplálást kell előnyben részesíteni, ezen az úton azonban sokszor nehezen teljesíthető a megfelelő táplálékfelvétel. Egy nemrégiben megjelent tanulmány szerint egy multidiszciplináris csapat által vezetett táplálás terápia – amelyben a cirrózisos betegek egy oktató programban vettek részt – képes volt jelentősen javítani a túlélést és az életminőséget (55).

Az éjjeli étkezési szünet lerövidítése céljából késő esti órákban beiktatott snack étkezés hatására javult a metabolikus profil, jobb lett az életminőség, bár az izomtömeg nem mutatott konzisztens javulást (56). Ajánlott a fehérjét tartalmazó reggeli (57) és a késői esti snack (58) bevezetése. A minimális fehérjeszükségletet a nitrogénegyensúly fenntartásához szükséges minimális fehérjebevitel jelenti, amely alkoholos májsugor esetén 0,8 g/tskg/nap (59, 60,

61). A tanulmányok bizonyították, hogy a májsugoros betegek képesek hasznosítani akár 1,8 g /tskg/nap mennyiségű proteint is (61). Korábban a HE-s betegek esetén javasolták az átmeneti fehérjemegszorítást annak érdekében, hogy csökkenjen az ammóniatermelés és a fehérjék deaminációjával járó aromás aminosav-képződés. Azonban sem a normális, sem a magas proteinbevitel nem fokozza a HE kialakulását (62), sőt inkább javítja a mentális státuszt (63). A májcirrózis diagnózisát követően az izomvesztés megelőzése, valamint a kialakult szarkopénia esetén az izomtömeg visszaépítése céljából javasolt proteinbevitel 1,2-1,5 g/tskg/nap.

## A szarkopénia kezelési lehetőségei

### A szarkopéniával összefüggő faktorok májcirrózisban

A vázizomzat tömegét a vázizomban zajló fehérjeszintézis és lebontás határozza meg (48, 64), de számos fiziológiai tényező befolyásolja (kor, nem, etnikum), illetve cirrózisokban a májbetegség súlyossága és etiológiája is (a cholestatis és az alkoholos májbetegség súlyosabb izomvesztéshez vezet) (48, 65). A hepatocelluláris diszfunkció és a portoszisztémás sőt képződés biokémiai és hormonális változásokat idéz elő, amelyek szintén hozzájárulnak a szarkopénia kialakulásához. Ezek mellett a vázizom megnövekedett ammóniaszintjének, a tesztoszteron és a növekedési hormonszint csökkenésének, az emelkedett endotoxin szintnek és a csökkent táplálékfelvételnek is van szerepe (66–69). Ráadásul az aminosav-összetétel változását, nevezetesen az elágazó aminosavak, az L-leucin mennyiségének csökkenését, valamint a következményes globális fehérjeszintézis-zavart szintén összefüggésbe hozták a szarkopéniával májcirrózisban (3, 70, 71, 72).

Az izomvesztés molekuláris mechanizmusát tanulmányozva úgy tűnik, hogy a TGF $\beta$  szupercsaládba tartozó miosztatin (gátolja a fehérjeszintézist és növeli a fehérje-bontást) megnövekedett szintjének (73), az ubikvitin proteoszóma útvonalnak és az autofágiának (74, 75) kiemelt jelentősége van.

### Az izomtömeg rendezését szolgáló stratégiák májcirrózisban

A izomtömeg növelése diétamódosítással, a fizikai aktivitás fokozásával és testmozgással érhető el (3, 76). Emellett próbálkozás történt hormonpótló kezeléssel (77) és ammóniacsökkentő stratégiákkal. Mindezek mellett alapvetően fontos a háttérben álló májbetegség kezelése (78).

### Táplálék-kiegészítés

A táplálkozás megváltoztatására irányuló intervenció során törekedni kell a megfelelő kalória- és fehérjeigény bevitelére. Azonban egy alultáplált, szarkopéniás, előrehaladott májsugorban szenvedő beteg esetén nehéz elérni a megfelelő táplálékbevitelt. Kedvezőnek találták az orális táplálék-kiegészítőket és az elágazó szénláncú aminosavak (branched chain amino acid, BCAA) hatását (79).

Olyan alultáplált májcirrózisos betegek esetén, akik még kiegészítő táplálással együtt sem képesek szájon át megfe-

lelő táplálék felvételére, rövidtávú enterális, vagy parenterális táplálás szükségessége merül fel, az alultápláltság fázisának leküzdése céljából. Azonban sem az enterális (11, 12, 80), sem a parenterális táplálással kapcsolatban nem erősíthető meg, hogy a túlélést kedvezően befolyásolják. A parenterális táplálás valószínűleg kedvező hatású azokban az időszakokban, amikor az orális táplálékfelvétel tartósan nehezített, mint például HE, gasztrointesztinális vérzés, károsodott bélmotilitás, illetve ileus idején (81). Korlátozott számú, de egybehangzó adatok szólnak amellett, hogy a kiegészítő táplálás javítja az életminőséget, ha sikerül növelni a megfogyatkozott izomtömeget, bár szarkopéniával kapcsolatos direkt tanulmányok még nincsenek (82).

#### Torna és fizikai aktivitás

A táplálás kiegészítése mellett a fokozott fizikai aktivitásnak, a tornának is anabolikus stimuláló hatása van, ami fokozza az izomtömeget és az izomműködést. Konzisztens hosszú távú adatok májcirrózisban azonban nincsenek (64, 83). Az állóképességet fokozó, vagy az aerob (dinamikus) gyakorlatok javítják a vázizomműködés kapacitását, de nem szükségszerűen növelik az izomtömeget (84). A statikus tréning segíti az izomtömeg növekedését. Ugyanakkor a testmozgás növeli az izom ammóniatermelését és a portális nyomást (85, 86), amelyek kedvezőtlen hatásúak lehetnek májcirrózisos betegekben. Ezen potenciálisan negatív hatások ellenére, a mozgás előnyösnek bizonyult (76, 87). Mivel mind izomvesztés, mind a funkció károsodása kialakul szarkopénia esetén, dinamikus és statikus gyakorlatok kombinációja javasolt (87). A fizikai aktivitást követő táplálék-kiegészítés fiziológiás körülmények között hasznos, de nem ismert, hogy kedvező-e májcirrózisban (88, 89). Mivel a tartósan károsodott funkcionális kapacitás csökkent túléléssel és rosszabb poszttranszplantációs kimenetellel társul (90, 91), annak fokozódását segítő intézkedésektől a hosszú távú kimenetel javulása remélhető (92).

#### Egyéb stratégiák

Felmerült a növekedési hormon, vagy tesztoszteron alkalmazása, azonban ez nem egybehangzóan hatékony (66, 93, 94). Ráadásul a tesztoszteronnak lehet hepatocelluláris karcinómát indukáló hatása (77).

Számos tanulmány azt mutatta, hogy a magas ammóniaszint károsítja a fehérjeszintézist és növeli az autofágiát, amelyek mindegyike izomtömeg-vesztést okoz (3, 74). Tartós ammóniacsökkentő kezelés növelheti az izomtömeget és az izomerőt, de az adatok preklinikai tanulmányokból származnak, ezért ezeket még validálni kell humán tanulmányokban (95).

### Az obesitas táplálásterápiája májcirrózisban

Kompenzált májsugorban, függetlenül az etiológiától, az obesitas legalább olyan gyakori, mint az átlagpopulációban (20-35% közötti) (13, 96). A NASH-hoz társuló májcirrózisokban legtöbb esetben jelen van. A mozgásszegény életmód gyakori a májsugoros betegekben, és valószínűleg a testsúlynövekedés kofaktora. A HALT-C-tanulmány-

ban (96) a hisztológiai progresszió és a dekompenzáció esélye a BMI-től és az egy év alatt bekövetkező testsúlygyarapodástól függően nőtt. Az első dekompenzáció, függetlenül a portális hipertenziótól és a szérum albuminszinttől, nagyobb valószínűséggel következik be a magasabb BMI-vel rendelkezőkben (13).

Az adatok azt mutatják, hogy a testsúlycsökkentés javítja a kimenetelt elhízott kompenzált májsugorosokban (92, 96, 97). Eléréséhez táplálásterápia mellett ellenőrzött mérsékelt intenzitású torna szükséges (9). A diétának mérsékelt alacsonyabb kalóriaérték mellett megfelelő mennyiségű fehérjét kell tartalmaznia. Bár jó minőségű adatok még nem állnak rendelkezésre, különös figyelmet kell fordítani a fehérjebevitelre, amellyel biztosítható az izomtömeg fenntartása a testsúlycsökkentő intervenciók mellett. Nincsenek egyértelmű adatok a testmozgás legoptimálisabb módjával kapcsolatban (dinamikus, vagy statikus; állóképesség növelő vagy erőnléti edzés), illetve időtartamával kapcsolatban ebben a betegcsoportban. Portális hipertenziós betegek esetén a hasprés kerülése észszerűnek tűnik, bár néhány adat alapján az erőnléti gyakorlatok valószínűleg veszélytelenek (97). A tornát a beteg képességeihez kell méretezni, a mérsékelt intenzitású gyakorlatokkal kell kezdeni, és tartósan kell azokat alkalmazni.

#### Mikrotápanyagok

Májbetegekben a vitaminhiány általában a májműködés zavarával, a csökkent tartalékokkal, a nem megfelelő tápanyagfelvétellel és a felszívódási zavarral függ össze.

A zsírban oldódó vitaminok hiánya gyakori. A májbeteggek többsége A- és D-vitamin-hiányban szenved (98).

D-vitamin-hiányról beszélünk, ha a 25-hidroxi D(25(OH)D) plazmaszintje <20 ng/ml. Az átlagpopulációban is gyakori (20 és 100% közötti), és az összes korcsoportot érinti (99).

Krónikus májbeteggekben a 20 ng/ml alatti érték előfordulását 64-92% közöttinek találták, leggyakrabban krónikus cholestasisal járó állapotok esetén. Általában fordítottan arányos a betegség Child-Pugh-stádium szerinti súlyosságával (100, 101). Bár az alacsony D-vitamin-szint részben a kötőproteinnek a májbetegség következtében kialakult csökkent plazmaszintjének köszönhető, de valószínűleg valódi a táplálkozással összefüggő hiányról is szó van. Szoros korrelációt találtak a D-vitamin-szintek és a hepatitis C-vírus terápia adott válasz, a nem-alkoholos zsírmáj és a májsejtrák kialakulása között (101, 102).

Ezek alapján krónikus májbeteggekben szükség van a D-vitamin (25(OH)D)-szint meghatározásra, különösen előrehaladott betegségstádiumban (99, 101), nem-alkoholos zsírmáj, illetve cholestatikus májbetegségek esetén (103). Bár a krónikus cholestatikus betegeket kivéve nincs specifikus ajánlás, mégis célszerűnek látszik a D-vitamin-pótlás minden krónikus májbeteg esetén, ha a D-vitamin-szint 20 ng/ml alatti, addig amíg annak szintje el nem éri a 30 ng/ml-t. Nem-alkoholos zsírmájban szenvedők esetén magasabb dózisok lehetnek szükségesek (104).

K-vitamin-hiány fennállásnak lehetősége mindig fel kell, hogy merüljön, ha a beteg icterusos, vagy a májbetegség cholestatikus eredetű.

Alkoholos és nem-alkoholos májsugoros betegek is hajlamosak a vízőldékony vitaminok, különösen a tiamin ( $B_1$ -vitamin) hiányára. A Wernicke-encephalopathia gyakori autopsziás lelet, akkor is, ha ennek klinikai jele nem volt (105). Ha Wernicke-encephalopathia gyanúja felmerül a bőséges parenetrális tiaminpótlás kötelező. Krónikus májbetegekben a károsodott hepatikus raktározási képesség miatt gyorsan kialakulhat Piridoxin ( $B_6$ -vitamin), folát ( $B_9$ -vitamin) és cobalamin ( $B_{12}$ -vitamin) hiány (106). Azonban jó minőségű adatok ezek előfordulásáról és/vagy a pótlás szükségességéről nem állnak rendelkezésre. Mivel a vitaminstátusz nem könnyen értékelhető és a multivitaminpótlás olcsó és gyakorlatilag mellékhatás nélkül alkalmazható, orális multivitamin-kúra alkalmazása indokolt lehet dekompenzált májcirrózisban.

A hyponatraemia gyakori a májcirrózisos betegekben, és még gyakoribb, ha változatlan, vagy fokozott mennyiségű vízfogyasztás mellett csökken a sóbevitel (107). Ezért a nátrium és vízfogyasztás pontos monitorozása szükséges. A súlyos hyponatraemia korrekciója, a centrális pontin mielinolízis elkerülése céljából, lassan kell, hogy történjen (108). Ascites jelenléte esetén a táplálkozással bevitt só mennyiségének csökkentését javasolják (109), bár a bizonyítékok limitáltak és ellentmondásosak (110). A nátriumbevitelt semmiképpen sem szabad 60 mmol/nap alá csökkenteni, mert ez a diétát elfogadhatatlanná teszi és veszélyezteti a szükséges energia- és fehérjebevitelt (111). A keringő kalcium, magnézium és vasszintek csökkenését vizsgálni és korrigálni kell (112). A cink szöveti koncentrációja csökken májsugoros betegekben és fontos szerepet játszik a HE kialakulásában. Ugyanakkor a cinkpótlás hatása a mentális teljesítményre ellentmondásos (113, 14, 115). A szelénhiány C-vírus hepatitiszes betegekben összefüggött a májfibrózis súlyosságával és ezekben a betegekben az inzulinrezisztencia kialakulásáért felelős faktorok egyike (116). A májcirrózisos betegek teljes test mangánszintje emelkedett, amely a bazális ganglionok szelektív mangán akkumulációját eredményezheti (117). Ugyanakkor nincs világos összefüggés a HE-vel, de valószínűleg helyes kerülni a mangán tartalmú táplálék-kiegészítőket. Jelenleg a mikrotápanyag- és a vitaminpótlás kedvező hatásainak specifikus bizonyítékai még hiányoznak májcirrózisos betegekben. A bizonyított, vagy klinikailag gyanítható hiányállapotokat kezelni kell a mindennapi gyakorlatban elfogadott általános ajánlásoknak megfelelően.

### A hepatikus encephalopathia táplálásterápiája

Jól ismert a malnutríció és a hepatikus encephalopathia kapcsolata (118). A HE gyakoribb az alultáplált májcirrózisos betegekben, és fordított az arány az izomtömeg és a szérum ammóniaszint között (119, 120). Szarkopénia esetén TIPS-behelyezést követően gyakrabban alakul ki HE (121). Az izomzat, a glutamin fokozott termelődése révén (122), fontos szerepet játszik az ammónia eltávolításában (123). Ugyanakkor gyűlnek a bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy a magas ammóniaszint károsíthatja az izomfunkciót és hozzájárulhat az izomvesztéshez (124), circu-

lus vitiosust hozva létre. Állatmodelles vizsgálatokban az ammóniaszint csökkentése visszafordítja a szarkopéniát (125). Megfelelő táplálásterápia (30-35 kcal/tskg/nap, 1-1,5 növényi protein/tskg/nap hat hónapon keresztül) mellett minimal HE-s betegekben javulnak a neuropszichiátriai jelek, valamint csökken a manifeszt HE kialakulásának az esélye (82).

A HE-s májcirrózisos betegek energiaigénye nem tér el a többi májcirrózisos betegétől (126), de ezeknek a betegeknek tartózkodniuk kell a tartós éhezéstől. Helyes a kalória- és fehérjefelvételt gyakori kismennyiségű étkezések formájában biztosítani. Tanácsos fehérjét is tartalmazó reggelit (57), és késő esti snack-t (58) is fogyasztani.

A nem megfelelően szabályozott nitrogén-metabolizmusnak jelentős szerepe van a HE kialakulásában, és annak befolyásolása kulcsszerepet játszik a HE kezelésében. Néhány nem kontrollált tanulmány szerint a csökkent proteinbevitel jobb mentális státusszal járt portoszisztémás sönt mellett kialakuló HE esetén (127), ami a széles körben elterjedt tartós proteinmegszorítás gyakorlatához vezetett (128). Ma a proteinmegszorítást hátrányosnak tartják. (Kivéve a súlyos akut HE-epizód és gasztrointesztinális vérzés esetén alkalmazott nagyon rövid időszakot.) A HE-s betegek általában jól tolerálják a normál fehérjetartalmú diétát és a nitrogénigényük megegyezik a többi májcirrózisos beteg igényével (129).

Talán az elfogyasztott fehérje típusának is lehet jelentősége. Nem kontrollált humán tanulmányok azt mutatták, hogy jobban tolerálható a tejfehérje és a növényi eredetű fehérje, mint a kevert, vagy állati eredetű (130, 131, 132). Bár a tej, vagy növényi fehérje diéta alkalmazásának megfelelő patofiziológiai alapja van, a klinikai vizsgálatok eredményei nem meggyőzőek (133). Ráadásul aggályok merültek fel a tolerálhatósággal, ízletességgel kapcsolatban, amely esetleg a teljes kalóriaigény felvételére negatívan hathat (126). Érdekes módon a 14 napos kazein- és növényi, magas protein és kalóriatartalmú diéta javította a mentális képességeket és csökkentette az ammóniaszinteket 150 manifeszt HE-ben szenvedő betegben (63). Elképzelhető, hogy a növényi fehérje előnye inkább a rosttartalomnak tulajdonítható, mivel ennek prebiotikus és székletlazító hatása is van. Azonban HE-s betegekben a fokozott rostfelvétel kedvező hatásával kapcsolatban kevés irodalmi adat áll rendelkezésre.

Csökkent BCAA/aromás aminosav-arány összefüggést mutatott a rossz prognózissal (134), mégis kevés bizonyíték van arra, hogy helyes a BCAA-pótlás HE-ben. Előnyös lehet azonban BCAA-pótlás azokban, akik nem tolerálják az állati eredetű proteint (135, 136). A hús helyettesítése tej-, vagy növényi fehérjével, plusz BCAA-pótlással valószínűleg jobb, mint ha a beteg nem fogyasztja el a szükséges mennyiségű fehérjét. A tartós BCAA-pótlásnak tehát tápértéke lehet (79, 137). Sajnos hazánkban a készítmény ára és rendelkezősége korlátot szab az alkalmazásának.

Az L-leucin csökkentheti a hiperammonémia következményeként kialakult izomfehérje homeosztázis (proteosztázis) zavart (138). A Cochrane metaanalízis 16 randomizált klinikai tanulmányt dolgozott fel, melyek 827 HE-s betegben az orális és intravénás BCAA-pótlást hasonlították össze egy kontroll beavatkozással (139). Az orális BCAA ked-



vezően befolyásolta a HE-t. Azonban sem az orális, sem az intravénás BCAA nem volt hatással a mortalitásra, az életminőségre, vagy a tápláltsági állapotra (140). Epizodikus manifeszt HE esetén intravénás alkalmazásukat a rendelkezésre álló bizonyítékok nem erősítik meg.

III-IV. stádiumú HE-s betegek a szájon át történő táplálása nehézkes, vagy lehetetlen, ilyenkor a neurológiai eredetű kóma ellátás szokásos gyakorlatának megfelelően a táplálás nazogasztrikus szondán át, vagy parenterális úton végzendő.

### **Májcirrózisos betegek táplálásterápiája csontbetegségek esetén**

Krónikus májbeteggekben gyakori eltérés a csonttöréseket eredményező csonttömeg-vesztéssel, és a csontok minőségének romlásával járó osteoporosis (141). A csont mineralizációjának elégtelensége miatt kialakuló osteomalacia ritkábban fordul elő, kizárólag a tartós D-vitamin-hiánnyal járó súlyos és tartós cholestasis és intesztinális malabszorpció esetén (142). Krónikus májbeteggekben az osteoporosis kialakulásában táplálkozási, hormonális, metabolikus, genetikai és gyulladásos tényezők játszanak szerepet. Az osteoporosis diagnózisa a csont ásványianyag-sűrűségének (bone mineral density, BMD) meghatározásán alapszik, amelyet általában DEXA-val mérnek. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlása szerint osteoporosisra kell gondolni, ha a BMD a fiatalokra jellemző értéktől 2,5 standard deviációnyival alacsonyabb ( $T\text{-score} \leq -2,5$ ) és osteopeniára, ha a  $T\text{-score}$   $-1$  és  $2,5$  között van. Súlyos osteoporosisa annak a betegnek van, akinek a denzitometriás értékei a fentieknek megfelelnek és egy, vagy több spontán csonttörése volt (143). Krónikus májbeteggek kb. 30%-ának van osteoporosisa, gyakrabban a cholestasissal járó betegségekben [a primer biliáris cholangitisben (PBC), vagy a primer szklerotizáló cholangitisben (PSC)] (144–147). A törések prevalenciája 7–35% közötti (144–146, 148), amelyek gyakoribbak a menopauzában lévő nőkben, mint a fiatalokban (145), és a kortikoszteroid terápiában részesülőknél (149). A PBC-s és PSC-s betegekben a csigolyatörések gyakorisága összefüggést mutat a  $T\text{-score}$  értékkel (147). Mivel a  $-1,5$ -es  $T\text{-score}$  érték esetén magas a csípő és csigolyatörések kockázata, ajánlott a gyakorlatban ezt egy olyan határértéknek tekinteni, amely esetén a specifikus kezelést el kell kezdeni. Az osteoporosis gyakori a transzplantált betegekben is (150), amely a transzplantációt követő első évben a törések fokozott gyakoriságával (25–35%) jár (151). A csontok állapotával összefüggő kezelések javulása a transzplantált betegekben csökkentette a csonttörések incidenciáját (152). Az osteoporosis és az osteopenia diagnosztikájának felállításához lumbális gerinc és csípő csontdenzitometriás vizsgálatot kell végezni. Oldalirányú gerinc röntgen igazolhatja a csigolyatörést (153). Emellett indokolt a kóros kalcium- és D-vitamin-metabolizmus azonosítását célzó laboratóriumi vizsgálatok elvégzése. Cholestasis esetén és azokban, akik nagy dózisú kortikoszteroid kezelésben részesülnek, előrehaladott májcirrózis esetén a DEXA kb. évente ismétlendő. Napi 1000–1500 mg kalcium és napi 400–800 IU, vagy kéthetente 260  $\mu\text{g}$  25 (OH) D-vitamin bevitele javasolt, illetve

hiány esetén annyi, amennyi a normális szint eléréséhez szükséges. Azonban nincs definitív adat, amely megerősítené ezen kiegészítők hatékonyságát a csontvesztés megelőzésében májbeteggek esetén (154). Javíthat még a gerinc mechanikáját befolyásoló torna. Azokat a faktorokat, amelyek a csontvesztéshez hozzájárulnak, mint pl. az alkoholfogyasztás és a dohányzás, a minimumra kell redukálni. A kortikoszteroidok adagját, ha csak lehet, minimalizálni kell. A biszfoszfonátok antikatabolikus gyógyszerek, amelyek növelik a csontok tömegét, csökkentik a csonttörések előfordulását posztmenopauzális osteoporosisban. Krónikus májbetegségekben a hatékonyságuk, nem pontosan meghatározott, elsősorban a rendkívül limitált számú tanulmány, és azok kis esetszáma miatt (155, 156). Az etidronát, alendronát és ibandronát PBC-ben növelte a csonttömeget, így ezek a betegek hasonló csonttömeget értek el, mint az egyéb etiológiájú osteoporosisban szenvedő betegek (155, 156). Súlyos mellékhatást nem figyeltek meg, és potenciálisan káros hatást sem jelentettek májbeteggekben. A biszfoszfonátok jól tolerálható szereknek tűnnek, azonban alkalmazásuk óvatosságot igényel, ha a betegnek a közelmúltban nyelőcső-varix ligációja/szkleroterápiája volt, a nyelőcső-károsodás elkerülése céljából. Májbeteggekben a hormonpótló kezelés alkalmazását hosszú évekig veszélyesnek tartották. Az elvégzett vizsgálatok szerint azonban a transzdermális ösztrogén PBC-s betegekben, autoimmun májbetegség talaján kialakult cirrózisos betegekben, és menopauzában lévő transzplantáltakban hatékonyan befolyásolta a csontsűrűséget (BMD), anélkül, hogy a máj vonatkozásában mellékhatása lett volna (157). Hemokromatózisos férfiak hipogonadizmusának kezelése tesztoszteronnal és vénaszekcióval szintén hatékony (158). A tesztoszteronszint helyreállításának fő ellenérve a hepatocelluláris karcinóma fokozott kockázata (77).

### **Speciális megfontolást igénylő klinikai szempontok**

#### *Májtranszplantációra és májműtétre váró alultáplált betegek*

##### Perioperatív táplálás

Májtranszplantáció előtt mind a súlyos alultápláltság (BMI  $<18,5$   $\text{kg/m}^2$ ), mind pedig a jelentős mértékű obesitas (BMI  $>40$   $\text{kg/m}^2$ ) fokozott morbiditással és mortalitással jár (159). A májtranszplantáció előtti súlyos fokú elhízottság esetén bizonyos társbetegségek (cukorbetegség, magasvérnyomás, kardiovaszkuláris betegségek és daganatok) gyakoribbak, nagyobb valószínűséggel várhatók infekciós komplikációk (159). Egyes kutatók úgy találták, hogy az úgy nevezett száraz BMI-vel számolva is jelentősebb a morbiditás és a mortalitás, mások szerint az ascites mennyisége és nem a BMI jár együtt a jelentősebb halálozással (160). Számos tanulmány szerint fehérje-alultápláltság esetén jelentősebb a májcirrózisos betegek morbiditása és mortalitása a várólista idején és a májtranszplantációt követően is (42, 161). Nem megfelelő protein- és energiabevitel esetén is rosszabb kimenetel várható (162). Azonban nem áll rendelkezésre olyan tanulmány, amely igazolná, hogy

a perioperatív táplálásterápia javítja a prognózist. Megfelelő táplálás mellett bár bizonyos paraméterek (MAMC és a kézszorító erő) javulása elérhető volt, a halálozás nem javult (163). Egy pilóta tanulmányban  $\omega$ -3 zsírsavval, arginin- és nukleotidokkal dúsított étrendi kiegészítők (ONS, oral nutritional supplement) alkalmazása csökkentette a fertőzőes szövődmények előfordulását (164), azonban ez randomizált vizsgálatban nem volt megerősíthető (165).

A glutamin vagy  $\omega$ -3 zsírsav (úgy nevezett immunmoduláló táplálás) orális, és parenterális alkalmazásának kombinált metaanalízise összességében előnyös hatásokat talált a morbiditást és a májfunkciókat illetően, de nem javult a túlélés (166). Kaido és munkatársainak megfigyelése szerint csökkent a posztoperatív infekciók előfordulása azon transzplantált betegekben, akik preoperatív immunmoduláló ONS-et kaptak (167).

Alultáplált májcirrózisos betegek hasi műtétét követően a morbiditás és a mortalitás kockázata fokozott (168). A máj glikogéntartalma májzsugor fennállása esetén csökken. Emiatt ajánlatos az étkezések közötti időtartam rövidítése,

hogy az egyébként is fehérjehiányos betegben elkerülhető legyen az éhezés során fellépő izomfehérjék felhasználásával történő glükoneogenezis (169). Májműtét esetén a gyors felépülést támogató protokollok (enhanced recovery after surgery, ERAS) alkalmazása esetén – amelyek során egyéb módszerek mellett a beteg szénhidrát-tartalmú infúziót kap a műtétet megelőző 2 órában, illetve korai vizs-  
szatáplálás és mobilizálás történik – javul a morbiditás és csökken a kórházi tartózkodás időtartama (170).

#### Posztoperatív táplálás

Transzplantációt követően a posztoperatív enterális, vagy parenterális táplálást korán el kell kezdeni, mert ez a csupán elektrolit infúziók alkalmazásához képest csökkenti a gépi lélegeztetés szükségességének idejét, az ITO-n eltöltött idő hosszát, és csökkenti a bakteriális fertőzéseknek, valamint az epeúti komplikációk kialakulásának kockázatát. A korai (a műtétet követően 12 órán belüli) enterális táplálás kevesebb vírusinfekcióval és jobb nitrogénretenci-  
cióval társul, mint a parenterális táplálás (171). A két mód-

## Ajánlások

- Gyors tápláltsági szűrőtesztet kell végezni minden májzsugoros betegben. A szűréssel nagy kockázatúnak talált betegekben egy részletes felmérést kell végezni a malnutríció megerősítése és súlyosságának megállapítása céljából. A malnutríció szempontjából szűrés nélkül is magas kockázatúnak tekintendő, ha a BMI  $<18,5 \text{ kg/m}^2$ , vagy a betegeség Child–Pugh C-stádiumú (Grade II-2, B1).
- Az obesitas diagnózisakor (BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) mindig figyelembe kell venni az esetleges vízretenciót, és a száraz testsúlyra kell az aktuális BMI-t kalkulálni (Grade II-2, B2).
- Alultáplált májcirrózisos beteg esetén a megfelelő kalória- és proteinbevitel érdekében táplálási tanácsadás szükséges lehetőleg egy multidiszciplináris csoport irányításával (Grade II-2, C2).
- Normál testsúlyú betegek esetén a napi kalóriabevitel  $35 \text{ kcal/tskg}$  (Grade II-2, B1), az optimális napi proteinbevitel:  $1,2\text{--}1,5 \text{ g/tskg}$  (Grade II-2, B1).
- Alultáplált dekompenzált májcirrózisos betegek diétájába be kell építeni a késő esti kiegészítő táplálást, illetve a reggelit is (Grade II-2, B1).
- Dekompenzált májcirrózisos betegekben BCAA és a leucin gazdag aminosav-készítmények segíthetik a megfelelő nitrogénbevitel elérését (Grade II-1, C1).
- Azon alultáplált májcirrózisos betegek esetén, akik nem képesek szájon át a megfelelő táplálékbevitelre (még kiegészítő táplálással sem) átmeneti enterális táplálás javasolt (Grade II-1, B1).
- A szarkopénia elkerülése és/vagy javítása érdekében az inaktivitást kerülni kell, a fokozatos testmozgás előnyös (Grade II-1, C2).
- Túlsúlyos (BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$ , a vízretenciával történt korrekciót követően) betegeket táplálási és életmódváltási programba kell bevonni, a progresszív testsúlycsökkentés ( $>5\text{--}10\%$ ) elérése céljából (Grade II-2, C1). Megfelelő fehérjeb-  
bevitel ( $1,2\text{--}1,5 \text{ g/tskg}$ ) mellett alkalmazott, mérsékelt alacsony kalóriaértékű ( $\sim 500\text{--}800 \text{ kcal/nap}$ ) diéta szükséges (Grade II-1, C2).
- Májcirrózisos betegekben a mikrotápanyagokat és vitaminokat a megerősített, vagy klinikailag gyanított hiányállapo-  
tok kezelésében alkalmazni kell (Grade II-1, C1).
- Májcirrózisos betegekben vizsgálni kell a D-vitamin-szintet (Grade II-3, B1).  $20 \text{ ng/ml}$  alatti D-vitamin-szint esetén orális D-vitamin-pótlást ( $25(\text{OH})\text{D}$ ) kell alkalmazni a  $30 \text{ ng/ml}$  szint eléréséig (Grade II-1, B1).
- Ascites esetén sóbevitel mérsékelt megszorítása javasolt (ajánlott bevitel  $\sim 80 \text{ mmol/nap} \approx 2 \text{ g Na}$ , ami kb.  $5 \text{ g}$  diétával bevitt sónak felel meg az EASL-ajánlás szerint). Figyelni kell arra, hogy a diéta ízletes legyen, mert a nem megfelelő ízélmény csökkentheti a kalória- és fehérjeb-  
bevitelt (Grade II-2, B1).
- Hepatikus encephalopathiás betegek esetén vizsgálni kell a tápláltsági állapotot és a szarkopénia meglétét (Grade II-3, B1). Kerülni kell a fehérjemegszorítást (Grade II-1, A1).
- Előnyben kell részesíteni a növényi és a tejfehérjék fogyasztását (Grade II-3, B1). A neuropszichiátriai tünetek javí-  
tása és a kívánt nitrogénfelvétel elérése céljából meg kell fontolni a BCAA pótlás szükségességét (Grade I-1, A1).
- Májcirrózisban, cholestatikus májbetegségben szenvedőkben, tartós kortikoszteroid terápiában részesülőkben és transzplantáció előtt állókban vizsgálni kell a BMD-t (Grade II-2, A1) –  $1,5$  alatti T-score-val bíró krónikus májbeteg-

szer egyformán hatékonynak bizonyult a tápláltsági állapot fenntartásában, de az enterális táplálás csökkentette a szövődeményrátát és a költségeket is (172). Felnőttek májtranszplantációt követő korai enterális táplálása céljából alkalmaztak teljes fehérjeformulákat pre- és probiotikumokkal (173), vagy azok nélkül (165, 166), vagy peptid alapú formulát jejunosztomiás katéteren át (174). A tápszerek beadása nazogasztrikus, illetve endoszkóposan levezetett nazoduodenális szondán (175), vagy a laparotomia során behelyezett nazojejunális katéteren át történt (176). Májtranszplantációt követően jelentős nitrogénvesztés következik be, amely tartósan fennmarad (165, 177), és amely miatt fokozott protein- és aminosavbevitelre van szükség (1-1,5 g /tskg/nap) (178), ami éppen csak kicsit alacsonyabb a hospitalizált, vagy kritikus állapotú betegek számára ajánlottánál. Nem volt különbség a májtranszplantáció után parenterális táplálásként alkalmazott standard, vagy BCAA-val dúsított aminosav oldat hatékonysága között (178). A korai posztoperatív fázisban gyakori az inzulinrezisztenciával társuló glükóz-anyagszerezavar. A posztoperatív első

48 órában alacsonyabb energiabevitel (<18 kCal/tskg/nap) (179) javasolható, mivel az autophagia endogén szubsztátforrásaként szolgál (179). Kisebb posztoperatív morbiditási arányról és rövidebb kórházi tartózkodásról számoltak be  $\omega$ -3 zsírsav parenterális alkalmazása esetén (180). Előnyösnek bizonyult parenterálisan alkalmazott közepes és hosszú láncú triglicerid-emulzió, a tisztán hosszú láncú triglicerid helyett (181).

Sebészeti beavatkozást igénylő, túlsúlyos beteg esetén a jelenlegi irányelv szerinti energiabevitel (25 kCal/tskg/nap) és proteinbevitel (2 g/tskg/nap) aktuális mennyiségét a testmagasság és a nem alapján kalkulált ideális testsúly alapján kell meghatározni (182).

Krónikus hígulósos hyponatraemia nem ritka májcirrózisban, melyet a pontin mielinolízis elkerülése céljából óvatosan kell korrigálni transzplantációt követően (183). A magnéziumszintet monitorozni kell a ciklosporin, vagy takrolimus provokálta hypomagnesaemia észlelése és kezelése céljából (184). A szimultán alkalmazott enterális táplálás nem interferált a takrolimus felszívódásával (185).

ben kalcium – (1000-1500 mg/nap) és a 25(OH)D-vitamin-pótlást (400-800 NE/nap vagy 260  $\mu$ g két hetente) kell beépíteni (Grade II-3, A1).

- Osteoporosisos májcirrózisos betegekben és májtranszplantációra várókban biszfoszfonát kezelést kell alkalmazni (Grade I, A1).
- Májtranszplantációra, vagy elektív sebészeti beavatkozásra váró májcirrózisos betegekben szűrni és kezelni kell a malnutríciót és a szarkopéniát (Grade III, B2).
- Amennyiben a tápláltsági állapot fenntartása a cél, a tervezett teljes energiabevitel 30 kCal/tskg/nap, a fehérjebevitel 1,2 g/tskg/nap kell legyen! Ha a cél a tápláltsági állapot javítása a tervezett energiabevitel 35 kCal/tskg/nap, a fehérjebevitel 1,5 g/tskg/nap kell, hogy legyen (Grade II-3, B1).
- Perioperatív táplálás céljából standard diétát kell alkalmazni (Grade II-1, B1).
- Májtranszplantációt követően 12-24 órán belül, vagy amilyen hamar csak lehet, normál étrenddel és/vagy enterális szondatáplálással el kell kezdeni a beteg táplálását (Grade I-2, B1).
- Az akut posztoperatív fázist követően 35 kCal/tskg/nap energiát és 1,5 g/tskg/nap fehérjét kell bevinni (Grade II-2, C1).
- Krónikus májbetegek egyéb sebészeti beavatkozásait követően az ERAS protokollt kell követni (Grade III, C2).
- Obes betegekben a posztoperatív enterális és parenterális táplálást csökkentett energia (25 kCal/tskg/nap) és fokozott fehérjebevitellel (2 g/tskg/nap) lehet végezni (Grade III, C2).
- Minden kritikus állapotú beteg esetén figyelembe kell venni a tápláltsági állapotot és a szarkopénia mértékét és megfelelő táplálásterápiát kell alkalmazni (Grade II-3, C1).
- Azon kritikus állapotú májcirrózisos betegek esetén, akik nem képesek szájon át megfelelő mennyiségű táplálékot elfogyasztani, kiegészítő enterális táplálást kell alkalmazni. Ha az orális táplálékfelvételt, vagy az enterális táplálást a beteg nem tolerálja, vagy az kontraindikált, parenterális táplálást kell alkalmazni (Grade III, A1).
- Nazogasztroenterális szonda használata nem kontraindikált nem vérző nyelőcsővarixok jelenléte esetén (Grade II-2, A1).
- A vérzésveszély miatt a PEG behelyezését májcirrózisos betegekben helyesebb elkerülni (Grade III, B2).
- Figyelmet kell fordítani arra, hogy a kritikus állapotú cirrózisos beteg napi energiafelvétele ne legyen alacsonyabb, mint a javasolt 35-40 kCal/tskg/nap, vagy a mért REE 1,3 szorosa (Grade II-2, B1).
- Figyelmet kell fordítani arra, hogy a kritikus állapotú májcirrózisos beteg napi proteinfelvétele ne legyen kevesebb az ajánlott 1,2-1,3 g/tskg/nap-nál (Grade II-2, B1).
- Tekintettel arra, hogy speciális diéták (pl. BCAA-gazdag, immunerősítő diéták) előnyét nem sikerült igazolni, kritikus állapotú májcirrózisos betegek esetén standardtáplálás alkalmazandó (Grade II-1, B2).
- Hepatikus encephalopathiás kritikus állapotú májcirrózisos betegek esetén BCAA-gazdag oldatok adandók a javulás gyorsítása érdekében (Grade I, A1).
- Májcirrózisos, súlyos akut alkoholos hepatitisben szenvedőknek, amennyiben a kalóriefelvételük alacsony, táplálástámogatást biztosítani kell a hepatikus encephalopathiás javulásának gyorsítása, és a túlélés javítása érdekében (Grade II-1, A1).



A transzplantációt tartósan túlélők esetén gondot kell fordítani a szarkopéniás obesitas elkerülésére (186), ezért, valamint a transzplantáció előtti krónikus májbetegség okozta leépülés leküzdése céljából, erőteljes posztoperatív mozgásterápia és diétás tanácsadás szükséges (187).

Szarkopéniás májcirrózisos beteg nem transzplantációs műtété, mint pl. a HCC miatt végzett májresekció esetén a halálozás kockázata magas (188). A visceralis műtéttel összefüggő szövődmenyráta csökkenthető és a nitrogénegyensúly javítható, ha egyszerű folyadék-elektrolit oldat helyett tápanyagbevitel történik (189, 190). Biztosan feltételezhető, hogy a korai posztoperatív enterális táplálás hasonlóan jó eredménnyel jár. Azonban nincs olyan tanulmány, amely a két eljárást összehasonlítaná májcirrózisos betegekben. Valószínűleg a szekvenciális parenterális/enterális táplálás (jejunosztómán át) a posztoperatív táplálás nélküli kezeléssel összevetve, kedvező hatású a bélpermeabilitásra (190).

Májzsugoros betegek májresekcióját, nyelőcső-transzekcióját, lépeltávolítását, vagy splenorenalis söntműtétét követően a HE-arány nem nőtt, ha BCAA gazdag aminosav-oldat (40 g/nap) helyett a beteg hagyományos aminosav-oldatot (50 g/nap) kapott posztoperatív parenterális táplálásként (191). *Tang és munkatársai* májcirrózisosokban az immunfunkciók javulását és a bélnyálkahártya integritásának megőrzését észlelték, amennyiben a parenterális táplálást glutaminnal és növekedési hormonnal egészítették ki (192).

### *Táplálás kritikus állapotú májcirrózisos betegekben*

Kritikus állapotú májcirrózisos betegek (a betegség súlyos szövődmenyei miatt hospitalizált betegek, acute-on-chronic liver failure szindróma, intenzív osztályon lévő betegek, akut alkoholos hepatitis) esetén a megfelelő táplálékkal történő ellátásuk alapvetően szükséges. Ha csak lehetséges tanácsos indirekt kalorimetria segítségével az REE direkt mérése. Indokolt a vércukor szoros követése a hypo, vagy hyperglykaemia elkerülése céljából (22, 81). A súlyos állapotú betegek gyakran igényelnek enterális, vagy parenterális táplálást.

### *Alkoholos májbetegség és súlyos/akut alkoholos májgyulladás*

Az aktív alkoholfogyasztók REE igénye valószínűleg magasabb, mint az egészséges egyéneké (59, 61, 193).

Alkoholos hepatitisesekben a magas kalória- és fehérjetartalmú táplálás javítja a túlélést (194). Százharminchat alkoholos hepatitises HE-s beteget vizsgálva az alacsony fehérjebevitel rontotta a tudatzavart (195).

Két metaanalízis értékelte a táplálék-kiegészítés jelentőségét alkoholos májbetegségeknél (12, 80). Az orális, vagy intravénás táplálék-kiegészítés klinikailag javította a HE-t, de nem befolyásolta a halálozást, az ascitist, vagy a laborértékeket (80). A második metaanalízisbe olyan tanulmányokat választották be, amelyek a parenterális és enterális táplálást, valamint az ONS-t hasonlították össze a táplálás kiegészítést nem tartalmazó diétával (12). A táplálás kiegészítés előnyös hatása nem volt megfigyelhető, de a nitrogénegyensúly tendenciaszerűen jobb volt parenterális táplálás mellett.

Egy randomizált tanulmányban 71 súlyos alkoholos hepatitises beteget (71%-uk cirrózisos volt) vizsgálva azt találták, hogy 28 napos prednisolon vagy enterális táplálással történő kezelés esetén nincs különbség a mortalitásban (196). Egy másik tanulmányban 136 alkoholos hepatitises beteget randomizáltak metil-prednisolon + enterális táplálás, vagy metil-prednisolon és hagyományos táplálás csoportba. Nem volt különbség a 6 hónapos mortalitást tekintve. Jelentősége volt azonban a kalóriabevitelnek. Kevesebb, mint 21,5 kCal/tskg/nap kalória felvétel esetén a halálozás növekedett (197).

### *Immuntáplálás*

Az úgynevezett immuntáplálás alatt az  $\omega$ -3 zsírsavakkal, argininnel és nukleotidokkal dúsított tápoldatok alkalmazását értik. Egy retrospektív tanulmányban elektív májresekción átesett preoperatív immuntáplálást kapott és nem kapott betegekben nem volt különbség a posztoperatív szövődmenyek gyakoriságát tekintve (198). Amikor az immuntáplálás külön-külön megvizsgálták, az orális  $\omega$ -3 zsírsavakat adva asciteses és veseelégtelen májcirrózisosoknak az nem javította a vesefunkciót, de növelte a vérzési időt, az artériás vérnyomást, amely alapján a szerzők májcirrózisosokban történő alkalmazás ellen érveltek (199).

### *Táplálás gasztrointesztinális vérzés idején*

Az expertek javaslata szerint a vérzést követő első 48-72 órában az enterális táplálást meg kell szakítani (200, 201), mivel az növeli a lép vérátáramlását, ami emelheti a porta nyomását és a varixból származó újrávérzést. Egy randomizált tanulmányban akut nyelőcső varixvérzést követően, nazogasztrikus szondán át adott enterális táplálás esetén nem találtak különbséget az újrávérzés, a tápláltsági állapot, a májfunkció, a kórházi tartózkodás időtartama és a mortalitás tekintetében, azokhoz viszonyítva, akik nem kaptak táplálást az első 4 napon (202).

### **Következtetés**

A táplálás májbetegségeknél egy gyorsan fejlődő terület és növekvő klinikai érdeklődés tárgya. A tápláltsági állapot romlása és a szarkopénia a krónikus májbetegség egyik alapvető szövődmenye, amely jelentős befolyást gyakorol a betegség prognózisára. Az alultápláltság és a szarkopénia összefügg a májcirrózis más szövődmenyeivel, mint a HE, ascites és infekciós fogékonyság. Számolnunk kell a túlsúlyos májcirrózisos betegekkel, amely speciális megközelítést igényel.

A táplálás mellett jelentősége van a fizikai aktivitásnak, de a pontos mikéntje még kiderítésre vár.

Számos kérdésben még vizsgálatok és új eredmények várhatók, melyek módosíthatják a jelenlegi elképzeléseinket.

### *Köszönetnyilvánítás:*

*Dr. Papp Mária a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjasa (BO/00232/17/5) volt és az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új nemzeti Kiválóság Programjának (ÚNKP-19-4) támogatásában részesült.*

## Irodalom

1. Nutritional status in cirrhosis. Italian multicentre cooperative project on nutrition in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21: 317–325.
2. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 602–609.
3. Dasarthy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3: 225–237.
4. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 982–989.
5. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 979–985.
6. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 281–284.
7. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 563–572.
8. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 166–173, 173 e161.
9. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 271–278.
10. Ney M, Vandermeer B, van Zanten SJ, Ma MM, Gramlich L, Tandon P. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 672–679.
11. Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2015; 35: 2072–2078.
12. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 CD008344.
13. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 126–135.
14. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65: 1044–1057.
15. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN nutrition Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015; 34: 335–340.
16. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Gortzen J, Hey B, et al. The royal free hospital-nutritional prioritizing tool is an independent predictor of deterioration of liver function and survival in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1735–1743.
17. Booi AN, Menendez J, Norton HJ, Anderson WE, Ellis AC. Validation of a screening tool to identify undernutrition in ambulatory patients with liver cirrhosis. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 683–689.
18. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 166–173.
19. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412–423.
20. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1257–1266.
21. van Vugt JL, Levolver S, de Bruin RW, van Rosmalen J, Metselaar HJ, IJzermans JN. Systematic review and meta-analysis of the impact of computed tomography-assessed skeletal muscle mass on outcome in patients awaiting or undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2016; 16: 2277–2292.
22. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN nutrition guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006; 5: 285–294.
23. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 823–835.
24. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abalde JG, et al. A model to identify sarcopenia in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: e1473.
25. Wu LW, Lin YY, Kao TW, Lin CM, Liaw FY, Wang CC, et al. Mid-arm muscle circumference as a significant predictor of all-cause mortality in male individuals. *PLoS One* 2017; 12: e0171707.
26. Sinclair M, Hoermann R, Peterson A, Testro A, Angus PW, Hey P, Chapman B, Gow PJ. Use of Dual X-ray Absorptiometry in men with advanced cirrhosis to predict sarcopenia-associated mortality risk. *Liver Int*. 2019 Feb 12. doi: 10.1111/liv.14071. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30746903.
27. Morgan MY, Madden AM, Jennings G, Elia M, Fuller NJ. Two-component models are of limited value for the assessment of body composition in patients with cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1151–1162.
28. Tandon P, Tangri N, Thomas L, Zenith L, Shaikh T, Carbonneau M, et al. A rapid bedside screen to predict unplanned hospitalization and death in outpatients with cirrhosis: a prospective evaluation of the clinical frailty scale. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1759–1767.
29. Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2014; 14: 1870–1879.
30. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou LQ, Yeh BM, et al. A comparison of muscle function, mass, and quality in liver transplant candidates: results from the functional assessment in liver transplantation study. *Transplantation* 2016; 100: 1692–1698.
31. Hasse J, Strong S, Gorman MA, Liepa G. Subjective global assessment: alternative nutrition-assessment technique for liver-transplant candidates. *Nutrition* 1993; 9: 339–343.
32. Bakshi N, Singh K. Nutrition assessment and its effect on various clinical variables among patients undergoing liver transplant. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5: 358–371.
33. Ferreira LG, Anastacio LR, Lima AS, Correia MI. Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25: 248–254.
34. Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos ME, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 19–27.
35. Gabrielson DK, Scaffidi D, Leung E, Stoyanoff L, Robinson J, Nisenbaum R, et al. Use of an abridged scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (abPG-SGA) as a nutritional screening tool for cancer patients in an outpatient setting. *Nutr Cancer* 2013; 65: 234–239.
36. De Keyser W, Huybrechts I, De Vriendt V, Vandevijvere S, Slimani N, Van Oyen H, et al. Repeated 24-hour recalls versus dietary records for estimating nutrient intakes in a national food consumption survey. *Food Nutr Res* 2011; 55.
37. Ahluwalia N, Dwyer J, Terry A, Moshfegh A, Johnson C. Update on NHANES dietary data: focus on collection, release, analytical considerations, and uses to inform public policy. *Adv Nutr* 2016; 7: 121–134.
38. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8–13.
39. Carias S, Castellanos AL, Vilchez V, Nair R, Dela Cruz AC, Watkins J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is strongly associated with sarcopenic obesity in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 628–633.
40. Dasarthy S. Posttransplant sarcopenia: an underrecognized early consequence of liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3103–3111.
41. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abalde JG, et al. A model to identify sarcopenia in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: e1473.
42. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int* 2010; 30: 208–214.
43. Ney M, Vandermeer B, Van Zanten S, Ma M, Gramlich L, Tandon P. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 672–679.
44. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Pollicentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology* 1996; 23: 1041–1046.
45. Glass C, Hipskind P, Cole D, Lopez R, Dasarthy S. Handheld calorimeter is a valid instrument to quantify resting energy expenditure in hospitalized cirrhotic patients: a prospective study. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 677–688.
46. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 117–125.
47. Linscheer WG, Patterson JF, Moore EW, Clermont RJ, Robins SJ, Chalmers TC. Medium and long chain fat absorption in patients with cirrhosis. *J Clin Invest* 1966; 45: 1317–1325.
48. Dasarthy J, McCullough AJ, Dasarthy S. Sarcopenia in alcoholic liver disease: clinical and molecular advances. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41: 1419–1431.
49. Dasarthy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016; 65: 1232–1244.
50. Guglielmi FV, Panella C, Buda A, Budillon G, Caregaro L, Clerici C, et al. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the 'Nutritional Problems in Gastroenterology' Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2005; 37: 681–688.
51. Dolz C, Raurich JM, Ibanez J, Obrador A, Marse P, Gaya J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 100: 738–744.
52. Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T, Ohnishi H, et al. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition* 2002; 18: 229–234.
53. Knudsen AW, Krag A, Nordgaard-Lassen I, Frandsen E, Tofteng F, Mortensen C, et al. Effect of paracentesis on metabolic activity in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 601–609.
54. Hipskind P, Glass C, Charlton D, Nowak D, Dasarthy S. Do handheld calorimeters have a role in assessment of nutrition needs in hospitalized patients? A systematic review of literature. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 426–433.

További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.olo.hu](http://www.gastronews.olo.hu) weboldalon.

# A bélmikrobiom szerepe az alkoholos és nem alkoholos zsírmáj kialakulásában, progressziójában

Bán Orsolya<sup>1</sup>, Lisziewicz Julianna dr., Nyúl Dóra<sup>1,3</sup>, Peták István dr.<sup>2</sup>, Tordai Attila dr.<sup>3</sup>, Baffy György dr.<sup>4</sup>, Schwab Richárd dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MIND Klinika Kft.; <sup>2</sup>Oncompass Medicine Zrt.; <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Kórélettani Intézet, Budapest; <sup>4</sup>VA Boston Healthcare System, Harvard Medical School, Boston, MA, USA  
Correspondence: mailbox@schwab.hu

A nem alkoholos zsírmáj járványszerű terjedése nem független az elhízás és metabolikus betegségek elmúlt évtizedekben tapasztalt szomorú térhódításától a fejlett világban. A mikrobiomkutatás új távlatokat nyitott a patomechanizmus megértésében és a progresszióval fenyegető formák felismerésében. Ebben kulcsszerepet játszik a bélflóra összetételének és funkciójának változásával járó gyulladás és az intesztinális barrier sérülése, amelyek célzott helyreállítása hozzájárulhat a betegség sikeres kezeléséhez és a progresszió megelőzéséhez. Érdekes módon, hasonló mechanizmusok vezérlik az alkoholos májkárosodás patogenezisét és a két betegségspektrum a korábbi elképzelésekkel ellentétben egy kontinuumot alkot. A betegség tünetei helyett a gondozási gyakorlat célja tehát az oki tényezők korrekciója: mindennek egyik fő eleme a célzott táplálásterápia, amelyben a fizikai aktivitás és egyéb életmódtényezőkön túl specifikus probiotikumok használata is szerepet kaphat. További klinikai vizsgálatok szükségesek a rutin klinikai gyakorlat számára pontos irányelvek meghatározásához.

**KULCSSZAVAK:** kulcsszavak: mikrobiom, NAFLD, nem-alkoholos-zsírmáj, bél-barrier, endotoxin, transzlokáció, táplálásterápia, probiotikumok

## The role of gut microbiome in the pathogenesis and progression of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease

The epidemic of fatty liver disease is closely linked to the rapidly growing prevalence of obesity and associated metabolic disorders. In contrast to earlier concepts, alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease significantly overlap, share many features, and may be viewed as a spectrum of disease. Recent studies of the gut microbiome not only improve our understanding of the pathogenesis but also lead to early recognition of progressive forms of fatty liver disease. Alterations of the gut microbiome associated with inflammatory changes and damage of the intestinal barrier, represent novel targets for both treatment and prevention strategies. Medical interventions should focus on eliminating causative factors rather than treating symptoms of disease. This objective can be achieved by using nutrition therapy, lifestyle modifications and targeted probiotics. Future clinical trials evaluating these approaches may facilitate the development of specific treatment guidelines.

**KEYWORDS:** microbiome, NAFLD, non-alcoholic fatty liver, intestinal barrier, PAMP, translocation, nutrition therapy, probiotics



## A bélmikrobiom

A genomika korszaka előtt a mikrobiológia elsősorban az invazív tulajdonságú „patogén” baktériumok azonosítására törekedett és ehhez szelektív táptalajokon, a normál flórától idegen kórokozók kimutatása volt az elsődleges cél. A „normál” flóra rutinszerű vizsgálata épp sokszínűsége miatt metodikai korlátokba ütközött. Ennek megfelelően nagyon kevés ismeretünk volt bizonyos „idiopátiás” kórlapok, gyulladásos folyamatok, valamint a metabolikus betegségek és a különböző testtájakon élő mikrobák összetételének változása közötti kapcsolatról.

A nagy hatékonyságú szekvenálási eljárások megjelenésével új időszak kezdődött, ami a humán genom projekt (HGP) (1), illetve a daganat genom projekt (CGP) (2) tapasztalatai és tanulságai nyomán az emberi test különböző felületein (úm. bél, bőr, vagina, pénisz, fül, orr, szem) célozta meg a „velünk élő” mikrobák genetikai állományának feltérképezését, és ezek rendszertani szempontok alapján történő azonosítását, sokaságuk (fajgazdagság) és számarányuk meghatározását egészséges önkénteseken. Az első eredmények több száz ember vizsgálata alapján, egy összefoglaló tanulmányban jelentek meg 2012-ben (3). Ennek a jelentősége nem csupán egy online bővülő statisztikai sokaság létrejötté, ami összehasonlíthatóvá tette az egészségesnek vélt populáció egy mintáját a különböző betegcsoportok adataival, hanem egy konszenzusos metodikai platformot is validált (4), ami jól reprodukálható és egymással összehasonlítható módszertani útmutatást is adott a következő tanulmányok készítői számára. Nagy előnye a területnek, hogy a mintavétel nem invazív és könnyen ismételtető módon történik, ugyanakkor a metodika a bakteriális genom sajátosságánál fogva a korábbi, emberen végzett hasonló nagy deskriptív genetikai kutatások (HGP, CGP) költségeinél lényegesen szerényebb erőforrásokból megoldható.

A baktériumok azonosítása a riboszomális RNS-t kódoló DNS-szakaszok 16S szakaszának vizsgálatával történik, amely két evolúciósan konzervált régióval rendelkezik és lehetővé teszi standard primer párok alkalmazását gyakorlatilag bármely baktérium rendszertani csoport egyedi azonosítására a nemzetségszintig (5). A két primer pár közötti szakasz ugyanis kellően variábilis ahhoz, hogy a törzs, osztály, rend, család, nemzetség klasszifikáció biztonsággal elvégezhető legyen. Ez nem teszi lehetővé az egyes baktériumfajok és alfajok egyedi azonosítását (ami kétségtelenül a módszer gyengesége), ugyanakkor elsősorban nem is egyes fajok azonosítása a cél, hiszen az egyes betegségasszociációk feltáró szűrése és statisztikai elemzése után a későbbiekben sokkal kisebb elemszámon, homogénebb csoportok között van lehetőség mélyebb szekvenanciaanalízisek lefuttatására, ami a mikrobiológiában korábban megszokott diagnosztikus pontosságot elérhetővé tehet.

Az új nomenklatúra szerint „mikrobiom” meghatározásnak hívjuk az emberi testnedvekből kimutatható, nem emberi DNS-szakaszok összességét. A mikrobiom fajgazdagságának meghatározására ugyanakkor bevezetésre került az ún. operatív taxonómiai egység (Operative Ta-

xonomic Unit, OTU) (6), ami egy adott nemzetség genetikai határvonalát az ebben sorolt egyedek riboszomáinak 16S RNS-szakaszát kódoló DNS 97%-os egyezése nyomán húzta meg. Ennek a rögzítésére pragmatikus okokból volt szükség, ugyanis a vizsgálatok rengeteg, korábban tenyésztéssel soha nem azonosított, így ismeretlen biológiai viselkedésű baktériumot mutattak ki, amelyek esetében a tulajdonságok és fajjellegek elválasztása, valamint a patogénitási szerep egyelőre bizonytalan. Az OTU ugyanakkor lehetővé teszi konszenzus alapján, a „genus” rendszertani egységek specifikus elkülönítésén túlmenően, egy objektív fajgazdagság-paraméter azonosítását (7), illetve ennek összehasonlítását egyedi minták, vagy betegkohortok adataival. Épp ezért problémás olyan mikrobiomteszt értékelése, amelyek fajspecifikus primerek alkalmazásával a fenotípus alapján „ismert” baktériumok meghatározásán alapulnak, mert ez a módszer a nemzetközi adatbázisok „mértékegység-rendszerével” nem összehasonlítható eredményeket szolgáltat.

Számos mikroorganizmus, köztük eukarióták, archaea, baktériumok és vírusok kolonizálják a gyomor-bélrendszert. A bélben található mikrobák többsége baktérium, körülbelül  $10^{14}$  baktériumsejt (8). Az egészséges bélben a Firmicutes (nagyraoszt Gram-pozitív) és Bacteroidetes (nagyraoszt Gram-negatív) baktérium törzsek dominálnak és kis arányban találhatók aktinobaktériumok, proteobaktériumok és verrucomicrobia törzsbe tartozók (9). A bél mikrobiómja egy dinamikus ökoszisztéma, amely a korhoz, a földrajzi elhelyezkedéshez, az étrendhez és a környezeti tényezőkhez kapcsolódik. Ezért nehéz az egészséges bél-mikrobiom stabil összetételének azonosítása.

## Bélbarrier-károsodás és mikrobiális transzlokáció

A bélbarrier-struktúrákról alkotott ismereteink exponenciálisan bővültek a mikrobiomkutatás előtérbe kerülésével. A klasszikus leírások alapján az intestinális epitheliális barrier definíciója egy egyrétegű hámsejtsor és az azt rögzítő struktúrák egysége, ami passzív védelmet nyújt a külvilággal szemben, illetve aktív transzportmechanizmusokkal szabályozni tudja az adott bélszakaszra specifikus abszorpció/szekréció működését. Ennek megfelelően a bélbarrier „külvilággal” szembeni védelem tekintetében egy passzív védőfal, aminek „fizikai” sérülései vezetnek a megváltozott intestinális permeabilitáshoz.

A barrierkárosodás kérdése elsődlegesen súlyos betegségek szövődményeként került előtérbe (pl. akut pancreatitis). Hazai munkacsoportoknak döntő szerepe volt abban, hogy a korai enterális táplálás bevezetésével, a főként iatrogén koplalással összefüggő endotoxémia és gyulladás-progresszió a klinikai gyakorlatban is felismerésre került és megelőzhetővé vált (10).

A bélbarrier-károsodás átmeneti formái jól ismertek fertőző betegségek esetén is, amikor a víz- és ionvesztés különböző ismert mechanizmusai vezetnek a barrier összeomlásához és soktünetekhez (11). Akut, ismert etiológiájú betegség esetén ezek elhárítása viszonylag egyszerű oki gyógymódot, illetve kiegészítő szupportív kezelést igényel.

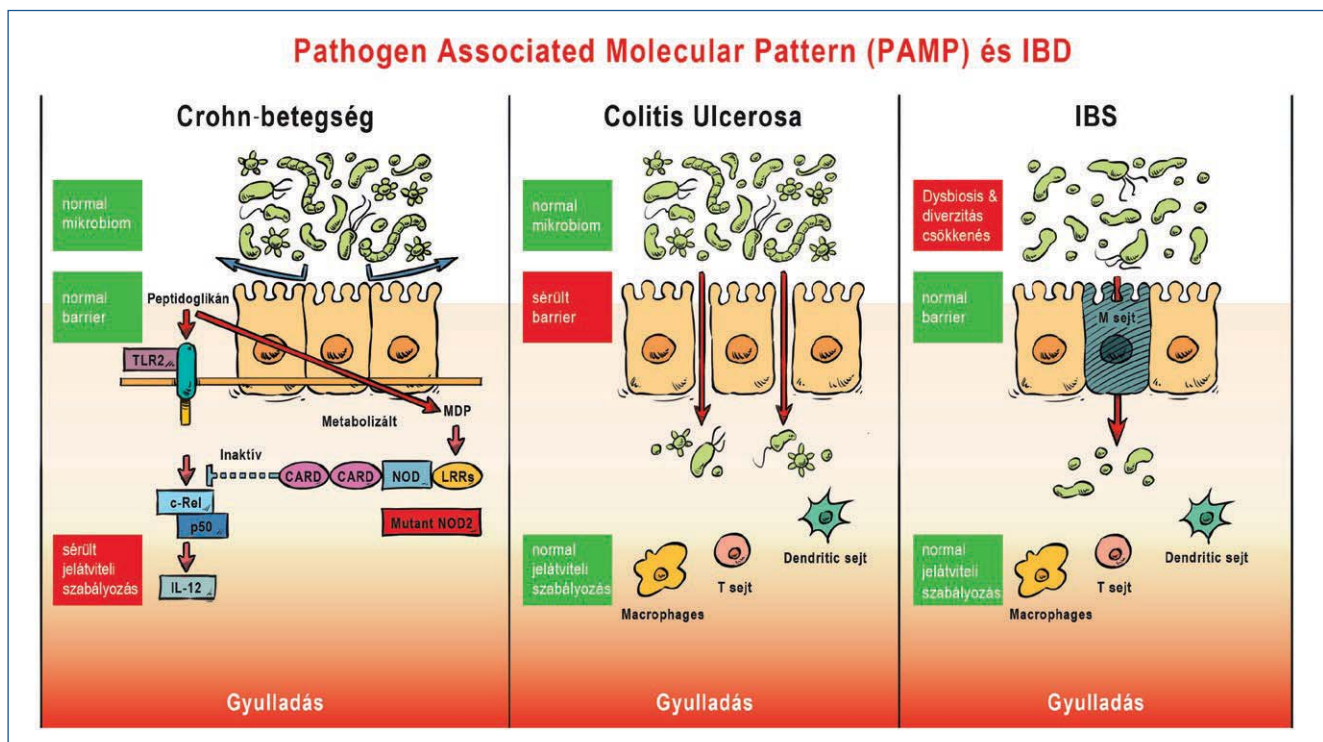
nyelt, mivel az akut noxa megszűnése után a bél-barrier spontán regenerálódott, és így a barrierműködés mélyebb szabályozása és ennek zavarai kisebb figyelmet kaptak. A bélbarrier-károsodás tekintetében a gyulladásos bélbetegségek (Inflammatory Bowel Disease, IBD) egy különlegesen izgalmas csoportot képviselnek (12). Heterogén etiopatogenezissel jellemezhető betegségcsoportról beszélünk, de az intestinális permeabilitás növekedése ennek gyakorlatilag minden formájában megfigyelhető. Bizonyos esetekben ez örökletes hajlamhoz is köthető (ilyen pl. a családokban halmozódó colitis ulcerosa, illetve coeliakia) (13), illetve valószínűleg a Crohn-betegség egyes (ma még nem így, a genetikai ok-okozat alapján klasszifikált) formái jelentik a betegségspektrum másik végét, amit NOD2-mutáció jellemez (14). Utóbbi esetben a veleszületett immunitás olyan funkciózavara áll az autoimmun folyamat hátterében, ami a normál intestinális permeabilitás mellett is képes fokozott gyulladásos választ generálni a bakteriális endotoxinok barrieren átjutó formáinak hatására. Ennek oka ebben az esetben ugyanis a fiziológias negatív feed-back szabályozás defektusa, amit az antigénprezentáló sejtek „Toll-like” receptorain (TLR) keresztül induló gyulladásos válasz intracelluláris kontrolljának hibája okoz. A kontrollálatlan immunválasz jellegzetesen magával vonja az intestinális permeabilitás másodlagos növekedését. A gyulladást ezután már fenntartja a gyulladás nyomán sérült barrier miatt kialakuló endotoxaemia, ami a bélfal teljes szélességét érinti, és amit elsősorban a folyamatosan aktiválódó TLR-jelátvitel nyomán felszabaduló TNF-alfa közvetít. Nem meglepő módon a TNF-gátló kezelésre a Crohn-betegség súlyosabb klinikai formáiban a NOD-2 mutáns betegek (jellegzetesen a terminális ile-

umot érintő, fisztulázó esetek) jól reagálnak és ennek a kezelésformának a klinikai bevezetését elsősorban ez az indikáció uralta (15).

Meg kell említeni ugyanakkor a paracelluláris transzlokáció (16) és (17) jelenségét is, ami a fentiekhez képest sokkal később került leírásra, és szerepe még ma is intenzív kutatás tárgya. Itt a barrier áteresztőképességének aktív szabályozásáról beszélhetünk, ami az ún. M-sejtek tevékenységéhez köthető (18). Ezek a sejtek a barrier külső felszínét „monitorozva” szabályozottan juttatnak „molekuláris információt” immunrendszerünk számára a bélflórát alkotó és a bélhám bolyhain élő baktérium, gomba, archea fajok sokaságáról, és ezt az információt a barrieren szabályozottan átjuttatva, lehetővé teszik a regionális nyirokcsomókban a specifikus mikrobiális antigének prezentációját. A szervezetünk ezzel mintegy felkészül egy majdani esetleges barriersérülés esetére, amikor a luminális mikrobák invázióját kell majd megakadályozni. Ugyanakkor a bélflórát alkotó mikrobák antigén-homogenitása effektív barriersérülés nélkül is gyulladásos előaktivációt eredményezhet, ami a mai tudásunk szerint a perifériás vérben is mérhető CRP (normáltartományon belül) 0,1-5 mg/l értékek közötti emelkedésével mutat egyenes arányosságot (19).

A mikrobiom összetétele, az azt alkotó fajok antigénstruktúrájának gyulladásos reaktivitása, az antigén-prezentáló sejtek molekuláris jelátviteli apparátusának zavarai, illetve a barrier (szabályozott vagy aspecifikus) permeabilitásának fokozódása mind része annak a mai tudásunk szerinti többváltozós egyenletnek, ami az IBD kialakulásáért felelős, és amelyek eredője a klinikai megjelenési formát és a betegség kimenetelét is meghatározza (1. ábra).

**1. ábra: A mikrobiota, a barrier és a TLR-jelátvitel zavarainak kapcsolata a bélgyulladások különböző klinikai formáinak kialakításában**



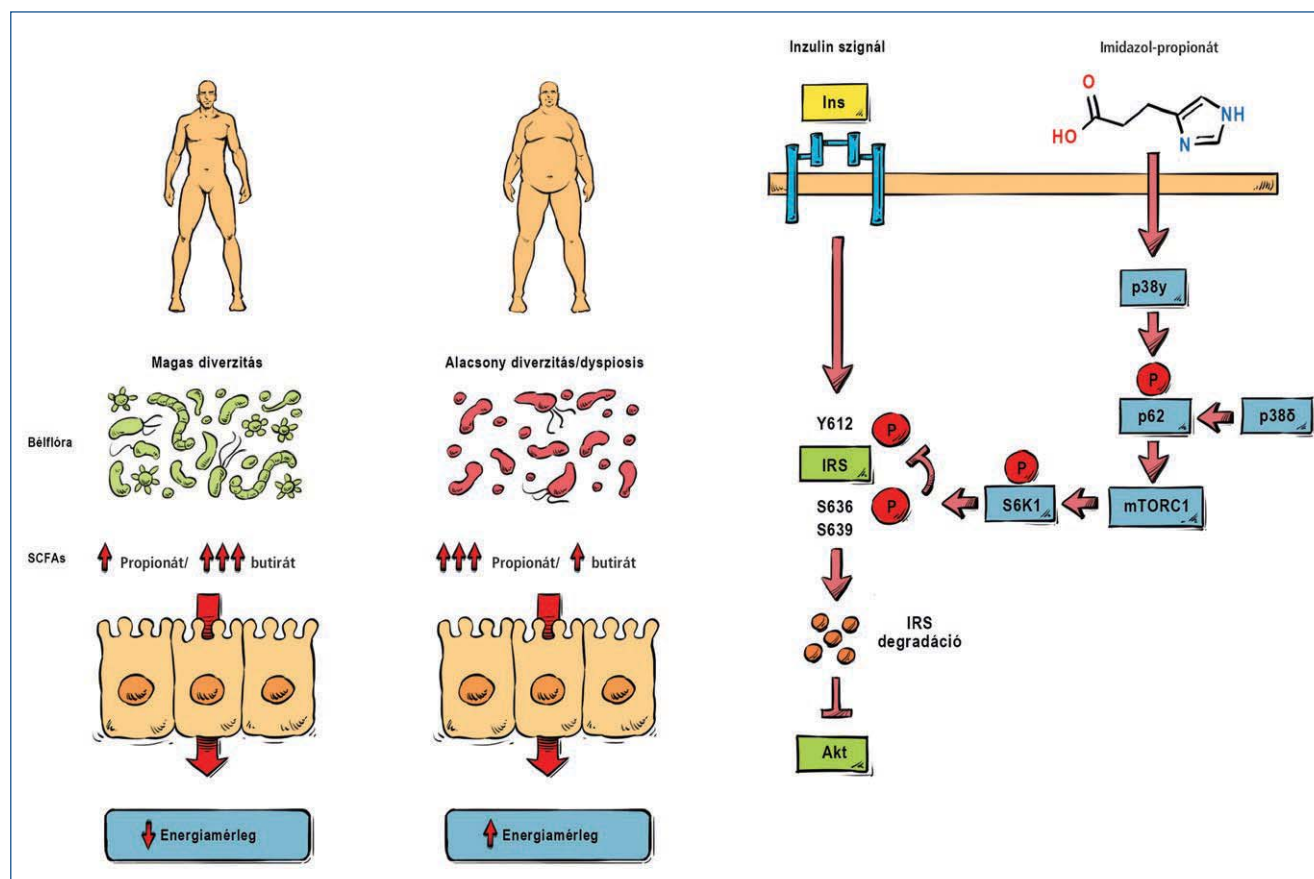
## A bélmikrobiom és a májkárosodás kapcsolata

A zsírmáj a metabolikus betegségek gyakori szervspecifikus megjelenési formája. A gyakorló gasztroenterológus ultrahang-praxisában az elhízott betegek kb. 30-50%-ában megtalálható ez a morfológiai entitás (20). Talán mert a steatosis előfordulása mindennapos, a gyakorlatban sem pontos klasszifikációja, sem szisztematikus gondozása nem része a rutin orvosi gyakorlatnak. Az elhízás és az ezzel gyakran társuló metabolikus és kardiovaszkuláris szövődmények prevalenciájának növekedése miatt általános jelenség, hogy a kóros klinikai-laboratóriumi paraméterek elfogadottnak tekintett határai egyre inkább eltolódnak és mind a betegek, mind az ellátó orvosok motivációja csökken a kórjelző tünetek észlelésekor az okok felderítésére. Ugyanakkor azt is tudjuk, hogy az esetek kb. 25%-ában a steatosis gyulladással társul, és a zsírmájbetegség nem alkoholos steatohepatitis (NASH) kórformájának progressziója nem sokban különbözik az alkoholos májkárosodástól (21). Ennek egyik eredője az a statisztikákat is torzító gyakorlat, hogy a már cirrózisba progrediáló formák esetében a szociálisan elfogadott mértékű alkoholfogyasztással a kórelőzményben a beteg progresszív májbetegségét végül „egyéni érzékenység” alapon alkoholeredetűnek tekintik. Rosszabb esetben a beteget stigmatizálva zugivónak minősítik. A humán mikrobiom-projekt publikálása (22) óta eltelt évek kutatásai ezt ugyanakkor új megvilágításba helyezik.

A nem alkoholos májkárosodás (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) a bélmikrobiom változásának az a formája, amikor a gazdaszervezet anyagcseréjét a bakteriális rövid szénláncú zsírsav metabolitjai jellegzetesen „átprogramozzák”. Ennek pontos patomechanizmusa még nem minden részletében ismert, de központi szerepet játszik benne az izomszövetben kialakult inzulinrezisztencia és következményes hyperinsulinaemia. Az inzulin-jelátvitel sérülésének több oka is lehet, de több egymástól független, a jelenséget más oldaláról vizsgáló tanulmány is központi szerepet tulajdonít a bakteriális propionát bélumenen belül felszaporodott mennyiségének, illetve a butirát/propionát index csökkenésének (23). Ez egyrészt közvetlen összefüggést mutatott az epidemiológiai vizsgálatok alapján a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) előfordulásával (24), másrészt sikerült igazolni, hogy az imidazol-propionát intracelluláris receptormechanizmusán keresztül aktiválni tudja az mTOR-fehérjét, ami az inzulinreceptor-szubsztrát gátlása révén az inzulin-jelátvitelt blokkolja (25) (2. ábra).

Ez a mechanizmus magyarázhatja a metformin kedvező hatását a mikrobiomhoz köthető inzulinrezisztencia reverziójában, ami a hyperinsulinaemia oki kezelését jelenti. Saját munkacsoportunk előzetes eredményei alapján a bélflóra változása az első lépést jelenti a hyperinsulinaemia – inzulin rezisztencia – T2DM úton, ahol a metformin bevezetése nemcsak az anyagcserehelyzetet javította, de a kórképet fenntartó mikrobiom-változásra is kedvező hatással volt (26).

## 2. ábra: A bakteriális propionát/butirát arány és az energiamérleg kapcsolata: az mTOR-kináz aktiválás inzulinrezisztenciához vezet





Mai tudásunk szerint ugyanakkor a máj gyulladásos elváltozásában a fentiekől független mechanizmusok is szerepet játszanak, mint például a bélbarrier sérülése révén a portális keringésbe jutó, immunológiailag aktív bakteriális degradációs termékek (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMP). Mindezen antigének mennyisége és jellege, valamint a gazdaszervezet HLA-rendszere és immunológiai reaktivitása meghatározza az immunválasz erősségét és következményeit. Ez utóbbi két tényező egymástól elválaszthatatlannak látszik. Adott antigénstruktúrák (baktériumok) bizonyos HLA-típusok esetében okoznak különösen agresszív reaktivitást, és a staging nehézségét épp az adja, hogy a portális keringésbe kerülő PAMP-struktúráknak nem elég az abszolút értékét ismernünk, hanem ezt össze kell vetni és valószínűleg együtt kell értékelni a beteg HLA genetikájával is (27).

### Táplálásterápia májbetegeknek

A múltban rengeteg félreértés és káros gyakorlat jellemezte a májbetegek táplálásterápiáját. Ennek középpontjában az ureaciklus, a bevitt táplálékfehérjék metabolizmusa és a májkárosodás révén a vérben megjelenő hyperammonaemia, valamint ennek klinikai manifestációja állt (28).

Ennek egyik forrása, hogy a Child-IV. stádiumú cirrhotikus betegek klinikumának középpontjában a varixvérzéshez kapcsolódó, és a bélrendszerbe jutó vérzés nyomán típusosan megjelenő, mélyülő hepaticus encephalopathia állt. Ennek (29) klinikai javulását pl. laktulóz alkalmazásával javítani lehet (30), ami ahhoz a téves következtetéshez is vezetett, hogy az egyszerűbb cukrok bevezetése és a magas fehérjetartalmú béltartalom „kimosása”, a fehérje „terhelés” mérséklése kedvező hatású.

Ismert volt ugyanakkor, hogy az alkoholos májbetegek elégtelen minőségű és mennyiségű táplálkozása szoros összefüggést mutat magas mortalitásukkal és a táplálkozás helyreállítása mind a morbiditási, mind a mortalitási adatokat kedvezően befolyásolja (31). A magasabb fehérjetartalmú mesterséges enterális táplálás nemhogy rontotta, hanem statisztikailag szignifikánsan javította a hepaticus encephalopathia objektív értékeit, amit jól lehet monitorozni olyan vizsgálatokkal, mint a számkapcsolási teszt vagy a hepaticus encephalopathias index (32).

A PAMP-transzlokáció és az ehhez kapcsolódó, a máj sinusoidokban megjelenő, fibrózisba is progrediáló gyulladásos válasz ismeretében a táplálásterápia célja egyértelműen definiálható. Egyrészt a bélmikrobiomot alkotó baktériumok összetételét kell módosítanunk úgy, hogy a kórosan magas intesztinális permeabilitás mellett a keringésbe jutó bakteriális bomlástermékeinek arányát kevésbé reaktív irányba toljuk el. Klinikai vizsgálati evidenciák alapján ez a stratégia nemcsak elméletben működik: a specifikus probiotikum-készítmények protektív hatása elsősorban nem a barrierregeneráción keresztül volt igazolható, hanem a kevésbé reaktív PAMP-ok révén a gyulladásos aktivitás enyhült előrehaladott alkoholindukált cirrózisban (33). További klinikai vizsgálatokat igényel annak a tisztázása, hogy pl. a korábban IBS-nek klasszifikált, de helyesebben gyulladásos dysbiosisnak nevezhető esetek-

ben, amikor a barrierkárosodás is összefügg a kórosan átalakult intesztinális flórával, a dysbiosis korrekciója fogja-e javítani a barrierfunkciót is. Az alkoholindukált májbetegségben a barriersérülés oka ugyanis maga az alkohol, amit elsősorban a védőnyák helyreállítása befolyásolhat, ahogy azt a fehérjedús tápszerekkel történő kiegészítő enterális táplálás során igazoltuk (34).

A barrier-regenerációhoz jelen gyakorlatunkban ezért magas fehérjataralmú tápszereket használunk. A különösen súlyos barrierkárosodás esetén, amikor a beteg vezető tünetei között különböző ételallergiák bőr- és ízületi manifestációi is fennállnak, akkor saját tapasztalatunk alapján mindezt tejmentes tápszerek formájában szükséges alkalmazni. A komplex barrierregeneráció (prebiotikum, probiotikum, tápszer és életmód-tényezők korrekciója) révén mindez azonban olyan mértékben javulhat, hogy a tejtartalmú tápszerek bevezetése 3 hónapon belül általában sikeres. Ennek eredményeképpen aztán egyszerű bioorganikus, jó minőségű élelmiszerekből válogatott rostdús diétával, prebiotikumok és tápszerek nélkül a páciens egyensúlyban tartható és tünetmentes lesz. Ismét csak saját gyakorlatunkban a barrierregenerációban is hatékony probiotikum (35) hosszú távú alkalmazását annak függvényében ajánljuk, hogy a mikrobiom-diverzitás sérülése milyen mértékű. Középsúlyosnál nagyobb diverzitás-csökkenés esetében (amit a vizsgálat betegpopuláció 50-es percentilis értékéhez igazított cut-off paraméternél határoztunk meg), a tartós probiotikumalkalmazás tűnik biztonságosnak. Az átmeneti barriersérüléssel járó állapotok, mint az akut stressz, kisebb mennyiségű alkoholfogyasztás, kialvatlanság, interkurrens betegség (pl. influenza) esetében ugyanis a tünetek heves relapszusa jellemzően előfordul, ami a páciens életminőségét és az életmód-terápia iránti elkötelezettségét is jelentősen befolyásolja. A probiotikum-védelem ugyanakkor ezekben az esetekben úgy működik, mint egy biztonsági öv, ami ezt megakadályozhatja egészen addig, amíg a mikrobiom diverzitása helyre nem áll. A diverzitás fokozására hatékony táplálásterápia pontos formái jelenleg is kidolgozás alatt vannak és ezek részletes ismertetése meghaladja a jelen tanulmány kereteit. A legsúlyosabb esetekre kell rezerválni a széklet-transzplantációt. Ez gyakorlatilag életmentő lehet, ami a súlyos *Clostridium Difficile* fertőzéseknél jól ismert (36), ugyanakkor nem tudjuk megfelelően szűrni a donorokat, pl. vírusokra, ami az alkalmazás kockázatait a rutinszerű hepatitis és HIV-szűrés előtti érában végzett vértranszfúzióhoz teszi hasonlóvá, aminek a szövődményei már kezdenek előtérbe kerülni (37).

### Megbeszélés

A zsírmáj az eddigi klinikai gyakorlatnál nagyobb figyelmet igényel. Nem elegendő a vírusok és autoimmun markerek, illetve az alkoholos etiológia kizárása alapján a NAFLD-diagnózissal megnyugodva a beteg életmódjával azonosítva a problémát sablonos fogásra buzdítani. Különösen a transzamináz-emelkedéssel járó formában, a probléma klinikai súlyossága és patomechanizmusa is azonos az alkoholos májbetegség progressziójával. Annak megfe-

lelően, ahogy az alkohol problémáival szembesítünk egy alkoholos zsírmájban (ALD) szenvedő páciens és felhívjuk a figyelmét a cirrózis progresszív jellegére, valamint potenciálisan visszafordíthatatlan természetére, az alkoholos és nem alkoholos zsírmáj esetében is ugyanúgy kell eljárunk. Explorálni kell az ide vezető táplálkozási és életmódtényezőket, illetve szükség szerint saját gyakorlatunkban ezt gyógyszeresen is támogatjuk. A folyamat hátterében, sok esetben klinikailag inzulinrezisztencia áll, amikor is az életmód és diétás váltás mellett adekvát dózisú metformin felépítése sokat segíthet a páciens számára az életmódváltáshoz vezető úton és korábban sikerélményt ad. A metformin mai tudásunk és a korábban bemutatottak szerint az mTOR-gátláson keresztül oki módon befolyásolja az inzulinrezisztenciát és állítja helyre az inzulinreceptor intracelluláris szignált. Ráadásul vannak arra vonatkozó adatok, hogy a metformin magát a bélflóra-eltolódást is kedvezően befolyásolja (38), amit saját megfigyelésünk is alátámasztott inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia és metforminnal kezelt kettestípusú cukorbetegségeken (39). Vannak arra vonatkozó tapasztalatok, hogy az epesav-képzítmények (pl. ursodeoxycholsav) ezekben a betegekben ugyanúgy csökkenteni tudják a transzamináz-emelkedést, ami a gyulladásos aktivitás közvetlen markere (40). Alkalmazásuk azonban itt egyenlőre off-label kezelésnek számít és a specifikus indikációs területektől eltérően hazánkban kiemelt biztosítói támogatásra nem jogosít.

Fontos ugyanakkor tudatosítani a betegekben, hogy a zsírmájjal együtt járó és akár transzamináz-emelkedéssel is jellemezhető májkárosodás oka nem a túlsúly. Az elhízás a bélflóráváltozással együtt járó inzulinrezisztencia miatt alakul ki. A májkárosodás ugyanakkor annak a következménye, hogy a bélbarrier-sérülés miatt a bélflórából származó bakteriális degradátumok (PAMP struktúrák) a sinusoid keringésbe jutnak, és ott a Kupffer-sejteket aktiválva gyulladásos károsodást okoznak. A zsírmáj, a túlsúly és a transzaminázok emelkedése ezért nem feltétlenül van egymással szoros arányban.

Döntő fontosságú epidemiológiai adatokból tudjuk, hogy a NAFLD stádiumai egymásba folyamatos átmenetet képeznek és az alkoholindukált májbetegséghez hasonlóan

cirrózisba tudnak progrediálni. Gondozásba vételkor épp ezért döntő, hogy anamnesztikusan felderítsük az etiológiai faktorokat és a beteg számára egyértelműsítsük a kockázatokat, ami fontos a diétahibák és az alkohol, illetve egyéb életmódtényezők szerepének tisztázása szempontjából. Saját gyakorlatunkban ezen felül a stádiummeghatározásnak része a fibroscan vizsgálat is, hiszen a kezdeti fibrotikus elváltozások morfológiai azonosítása és a magas rizikójú betegek időszakos monitorozása másképp nem lehetséges (41).

Az életmód- és táplálásterápia felépítése és követése sokat hangsúlyozott interdiszciplináris összefogást igényel. Ebben az orvosi szakterületeken túl elsősorban dietetikusok, mozgásterápiás szakemberek szerepe kiemelt, továbbá nyilvánvalóan a társszakmák összefogása szükséges, hiszen sok esetben idősebb, polimorbid betegekről van szó, akik a cukorbetegségen túlmenően, jellemzően hipertónia és annak kardiovaszkuláris és egyéb szövődményeivel is rendelkezhetnek, így a napi szintű mozgás és sport beiktatása nagy figyelmet, tapasztalatot és előzetes kockázatfelmérést igényel. Ugyanez igaz szemészeti, az ízületek, mozgásszervek, valamint a pulmonológiai és alvási diagnosztikai területekre is. A sikeres életmódváltás ugyanakkor megváltoztatja az egész betegségspektrum természetét és teljes egészében revezibilis lehet. Saját gyakorlatunkban rengeteg beteg hagyja el az antihipertenzív és antidiabetikus kezelésének döntő többségét, és 8-10 féle gyógyszeres kezelésből 1 év után 1-2, inkább csak a hosszú távú kockázatokat csökkenteni képes készítmények maradnak, egy teljes egészében megújult életminőséggel.

#### Köszönetnyilvánítás

A közlemény az Eureka16-1-2017-0002 kutatási projekt támogatása mellett jött létre

#### Etikai közzétételek

Dr. Schwab is founder of DiaVitas, a lifestyle program targeting microbiome based solution of metabolic and inflammatory disorders. Dr. Schwab and Dr. Petak are founders of Oncompass Medicine active in the field of molecular diagnostics-based precision medicine.

## Irodalom

- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486(7402): 207–14. Published 2012 Jun 13. doi.org/10.1038/nature11234
- Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, Shaw KR, Ozenberger BA, Ellrott K, Shmulevich I, Sander C, Stuart JM. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet* 2013; 45(10): 1113–20. doi.org/10.1038/ng.2764
- Gonzaga-Jauregui C, Lupski JR, Gibbs RA. Human genome sequencing in health and disease. *Annu Rev Med* 2012; 63: 35–61. doi.org/10.1146/annurev-med-051010-162644
- Vassy JL, Lautenbach DM, McLaughlin HM, Lautenbach DM, McLaughlin HM, Kong SW, Christensen KD, Krier J, Kohane IS, Feuerman LZ, Blumenthal-Barby J, Roberts JS, Lehmann LS, Ho CY, Ubel PA, MacRae CA, Seidman CE, Murray MF, McGuire AL, Rehm HL, Green RC. The MedSeq Project: a randomized trial of integrating whole genome sequencing into clinical medicine. *Trials* 2014; 15: 85. doi.org/10.1186/1745-6215-15-85
- Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(6): 341–52. doi.org/10.1038/nri.2016.42
- Pace NR, Stahl DA, Lane DJ, Olsen GJ. Analyzing natural microbial populations by rRNA sequences. *ASM News* 1985; 51: 4–12.

- Stackebrandt E, Goebel BM. Taxonomic Note: A Place for DNA-DNA Reassociation and 16S rRNA Sequence Analysis in the Present Species Definition in Bacteriology. *Int J Syst Evol Microbiol* 1994; 44: 846–849. doi.org/10.1099/00207713-44-4-846
  - Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 859–904. doi.org/10.1152/physrev.00045.2009
  - Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635–1638. doi.org/10.1126/science.1110591
  - Hamvas J, Schwab R, Pap A. Jejunal feeding in necrotising acute pancreatitis—a retrospective study. *Acta Chir Hung* 1999; 38(2): 177–85.
  - Berkes J, Viswanathan VK, Savkovic SD, Hecht G. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut* 2003; 52: 439–51. doi.org/10.1136/gut.52.3.439
  - Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 628157. doi: 10.1155/2015/628157. doi.org/10.1155/2015/628157
- További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.olo.hu](http://www.gastronews.olo.hu) weboldalon.



Komplex  
perianalis  
fistula  
Crohn-  
betegségben

Alofisel®

**ALOFISEL®** ▼  
(darvadstrocel)

**Az első allogén őssejtterápia**

## AMELY ÚJ IRÁNYT MUTAT BETEGEI SZÁMÁRA

- Minimálisan invazív, kedvező biztonságossági profillal<sup>1</sup>
- Gyorsabb tünetenyhülés a kontrollcsoporthoz képest<sup>\*1</sup>
- Tartósan magasabb remissziós ráta a kontrollcsoporthoz képest<sup>\*1,2</sup>



Perianalis fistulák

ALOFISEL®

Fistulazáródás

Testkontroll  
visszanyerése

Alofisel® EU/1/17/1261/001 5 millió sejt/ml szuszpenziós injekció.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos "alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet ( [www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/](http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) ) vagy az Európai Gyógyszerügynökség ( [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) ) honlapokon. Elérési útvonalak: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu) ; Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) ; Find medicine; Human medicine; termék kezdőbetűjére való keresés/a lenyíló listában a termék brand kiválasztása/ProductInformation fül megnyitása/Language: magyar/GO.

\*Standard kezelés (sebészi drenázs és kürettázs, antibiotikum és/vagy immunszuppresszáns és/vagy biológiai terápia) + placebo; CD: Crohn-betegség.

1. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Lancet 2016;388(10051):1281–90. 2. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Gastroenterology 2018;154(5):1334–42.e4.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen, feltételezett mellékhatást.



A forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője: Takeda Pharma Kft., 1138 Budapest, Népfürdő u. 22. Magyarország

Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2019. április 5.

Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu) honlapon található információkat.

Elérési útvonal: [http://neak.gov.hu/felso\\_menu/szakmai\\_oldalak/gyogyszer\\_segedeszkoz\\_gyogyfurd\\_o\\_tamogat/asgeszsegugyi\\_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges\\_PUPHA.html](http://neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurd_o_tamogat/asgeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html)

A dokumentum lezárásának ideje: 2019. április 25.

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alofisel-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_hu.pdf)



Takeda Pharma Kft. / 1138 Budapest, Népfürdő u. 22. / Magyarország  
T: +36-1-270-7030 / F: +36-1-239-0968 / [www.takedahungary.hu](http://www.takedahungary.hu)





# A mesenchymalis őssejt-transzplantáció hatásmechanizmusa és alkalmazása perianalis Crohn-betegség kezelésében

Bor Renáta dr., Fábián Anna dr., Farkas Klaudia dr., Bálint Anita dr., Szántó Kata dr., Rutka Mariann dr., Milassin Ágnes dr., Nagy Ferenc dr., Tóth Tibor dr., Molnár Tamás dr., Szepes Zoltán dr.

Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged, Magyarország

Correspondence: bor.reni86@gmail.com.

A perianalis sipolyképződés a Crohn-betegség gyakori, terápiareszisztens komplikációja, amelynek élettartam-prevalenciája 21-23%-ra tehető. A biológiai kezelés áttörést jelentett a kezelésükben, de a komplett fisztulazáródás aránya mindössze 22-36% az egyéves kezelés során. A mesenchymalis őssejt-transzplantáció új, kiegészítő terápiás alternatívát jelent a hagyományos kombinált sebészi és gyógyszeres kezelésre rezisztens sipolyok esetében. Előnye, hogy az immunsuppresszív hatás mellett direkt módon elősegíti a szöveti gyógyulást. Mivel Magyarországon is elérhetővé váltak a zsírszöveti eredetű allogén mesenchymalis őssejtek, azaz a darvadaastrocel kezelés, az összefoglaló közleményünk célja áttekinteni az őssejtkezelés hatásmechanizmusát és eredményességét.

KULCSSZAVAK: Crohn-betegség, mesenchymalis őssejt, fisztula, gyulladásos bélbetegség

## Efficacy and therapeutic mechanism of mesenchymal stem cell therapy in the management of perianal fistulizing Crohn's Disease

Perianal fistula formation is common and therapy-resistant complication of Crohn's Disease with a lifetime prevalence of 21-23%. Biological treatment represents a great breakthrough in their treatment; however, the rate of complete fistula closure can be achieved in only 22-36% of cases during the one-year treatment. Mesenchymal stem cell transplantation is a new, complementary therapeutic alternative in the management of conventional combined surgical and drug resistant fistulas. Its most important advantage is that it not only inhibits the inflammation, but also directly promotes the regeneration process of damaged tissue. The allogeneic adipose tissue derived mesenchymal stem cells (darvadaastrocel) therapy has become available in Hungary therefore, our review article aims to summarize the effectiveness and therapeutic mechanism of stem cell transplantation in the management of perianal fistulizing Crohn's Disease.

KEYWORDS: Crohn's Disease, mesenchymal stem cell, fistula, inflammatory bowel disease

### Bevezetés

A perianalis fisztulázó Crohn-betegség (Crohn's disease, CD) a gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease, IBD) azon megjelenési formája, amelyre a vékony és a vastagbél krónikus, idiopátiás gyulladása mellett a perianalis régió területén megjelenő sipolyok és tályogok jellemzők (1). Élettartam prevalenciája 21-23%-ra tehető CD-ben, és előfordulási

gyakorisága a betegségfennállással párhuzamosan emelkedik: a kumulatív incidenciája 1 éves betegségfennállás után 12%, 5 év után 15%, 10 év után 21%, míg 20 évet meghaladónál már minden negyedik beteg esetében észlelhető (2, 3, 4). A sipolyképződés pontos patomechanizmusa jelenleg nem teljesen ismert. Háttérben fontos szerepe lehet többek között a bélnyárkahártya környezeti tényezőkre adott abnormalis immunválaszának, amely a proinflammatorikus citoki-

nek túltermelődéséhez és az effektor T-sejtek aktivációjához vezet (5). A jelenleg alkalmazott kezelések célja ezért a túlzott immunreakció mérséklése, és ezáltal a klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás elérése. A terápiás áttörést jelentő biológiai terápiás készítmények a gyulladásos kaszkádban kulcsfontosságú szerepet játszó proinflammatorikus citokinek ellen termelt humán vagy humanizált monoklonális antitestek. Ide tartozik a tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ) ellenes infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab és etanercept, valamint az integrin-inhibitor vadolizumab és natalizumab, illetve az interleukin-12 (IL-12) és IL-20 ellenes ustekinumab. A randomizált, kontrollált vizsgálatok megerősítették ezen készítményeknek hatékonyságát a lumenális és perianális CD-ben egyaránt, ugyanakkor rávilágítottak arra, hogy az esetek 20-50%-ban a fenntartó kezelés során hatásvesztés következik be (6, 7, 8). Mindemellett a komplex sebészi (seton drenázs, tályogfeltárás) és gyógyszeres (antibiotikum, immunszuppresszáns, biológiai) kezelés ellenére a komplett fisztulazáródás aránya mindössze 22-36%-ra tehető az egyéves kezelés során, és magas fisztularekurrenciával kell számolni (9, 20, 11). A biológiai készítmények hátránya, hogy csak immunszuppresszív hatással bírnak, direkt módon nem támogatják a károsodott szövet gyógyulási folyamatát. Az új kezelési alternatívát jelentő mesenchymalis őssejt (mesenchymal stem/stromal cell, MSC) transzplantáció célja ennek a hiánynak a pótlása, mivel – azon túl, hogy gátolja a gyulladást – egyidejűleg a regenerációs folyamatokért felelős sejteket is aktiválja. Klinikai gyakorlati alkalmazása rövid múltira tekint vissza, tapasztalataink egyelőre a kis esetszámú klinikai vizsgálatokból származnak, amelyek többségét eltérő metodikával és végpontokkal végezték el, és főként a rövidtávú eredményesség megítélésre irányultak (12). Ennek ellenére a korai tapasztalatok igen ígéretesek, és azt sugallják, hogy szemben a biológiai kezeléssel, az MSC-kezeléssel elért sipolyzáródás tartós. A biztonságosság kérdésére továbbra is nagy figyelem szegződik, de az eddigi tanulmányok súlyos adverz eseményt és daganatképződést nem észleltek.

## Mesenchymalis őssejtek jellemzői

MSC-nek nevezzük a szövethez rugalmasan kötött multipotens, fibroblast-szerű sejteknek heterogén csoportját, amelyre az önmegújítási képesség mellett az epithelialis és mesenchymalis sejtvonalak irányába (chondroblast,

### 1. táblázat: Mesenchymalis őssejtek jellemzői a Nemzetközi Sejtterápiás Társaság (International Society for Cellular Therapy) definíciója alapján

Mesenchymalis őssejtek jellemzői
Rugalmas kötődés a sejtkultúrákban standard körülmények között
Felszíni markerek: CD105, CD73, CD90
Nem expresszálja: CD45, CD34, CD14 CD11b, CD79 $\alpha$ , CD19 HLA felszíni molekulák
Differenciálódási képesség: osteoblast, adipocyt, chondroblast stb.

osteoclast, adipocyt stb.) való differenciálódási képesség jellemző. *Friedenstein és munkatársai* tengerimalac csontvelőből izolálták elsőként ezeket a sejteket, és bizonyították magas replikációs és kolóniaformáló képességüket in vitro körülmények között (13, 14). Ezt követően az MSC-t sikerült azonosítani szinte az összes vaszkularizált szövetben és szervben, többek között a zsírszövetben, köldökzsinórban, fogbélben és kötőszövetben (15, 16, 17). A Nemzetközi Sejtterápiás Társaság (International Society for Cellular Therapy) az alábbi kritériumok alapján állította fel az MSC definícióját:

- laza kötődés a szövetkultúrákban;
- $\geq 95\%$ -a MSC populációját áramlási citometriás vizsgálattal a CD105, CD73 és CD90 expresszió jellemzi, valamint a sejtepopuláció  $< 2\%$ -a expresszálja a CD45, CD34, CD14 vagy CD11b, CD79 $\alpha$  vagy CD19 and HLA-DR sejt felszíni molekulákat;
- differenciációs kapacitás osteoblast, adipocyt és chondroblast irányába in vitro körülmények között (18) (1. táblázat).

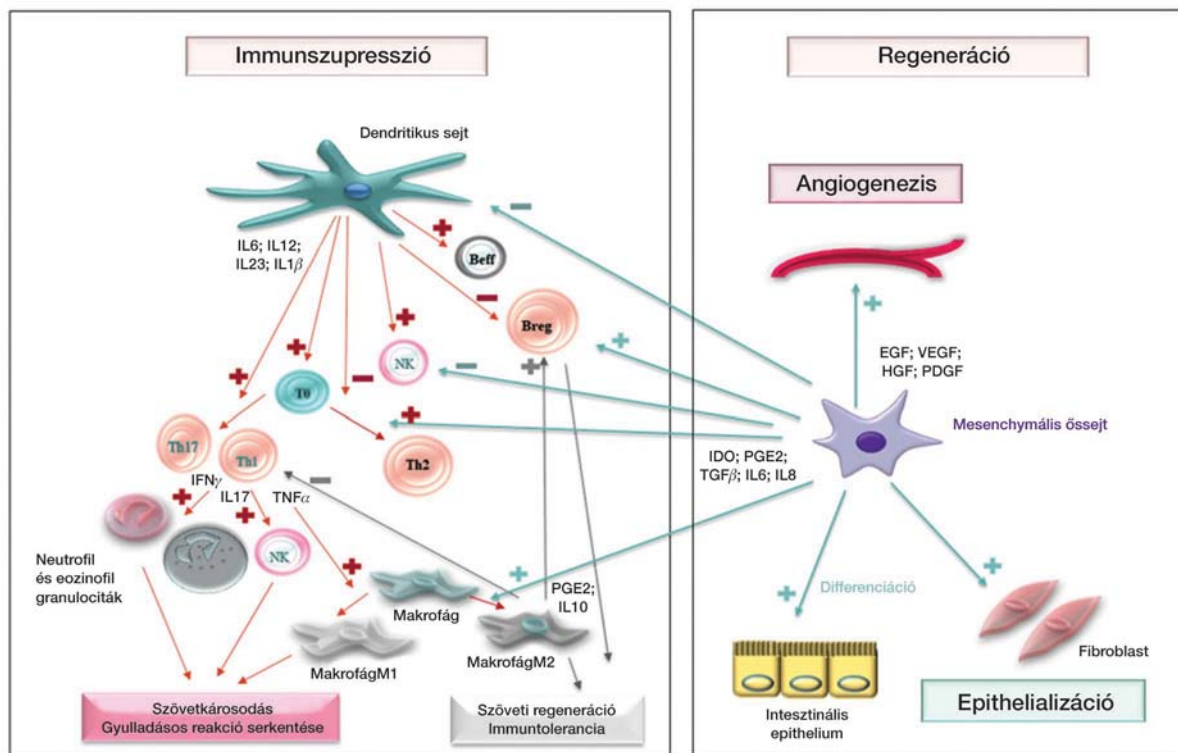
Ennek ellenére az eltérő szövetből származó MSC-k között eltérés mutatkozik az immunfenotípus és funkció tekintetében (19). A klinikai vizsgálatokban az MSC két típusát, a csontvelői- (bone marrow MSC, BM-MSC), illetve a zsírszöveti (adipose-derived stem cells, ASC) eredetű őssejteket vizsgálták leggyakrabban (20). A hagyományos szervtranszplantációkkal összevetve az MSC-transzplantáció nagy előnye, hogy nincs szükség a donor-recipiens egyeztetésre és megelőző kondicionáló kezelésre a sejtek hipoinmunogenitása és alacsony antigén-prezentációs tulajdonsága miatt: a humán MSC felszínén nem található II-es típusú major hisztokompatibilitási komplexek (MHC-II), kostimulációs molekulák (CD40, CD80, CD86), és I-es típusú humán leukocita antigének (HLA-I) (21, 22). Ennek köszönhetően nemcsak az autológ, hanem az allogén transzplantáció is egyszerűen és biztonságosan kivitelezhető. Ugyanakkor, az utóbbi időben publikált tanulmányok rávilágítottak arra, hogy gyenge immunválasz indulhat a sejtek ellen a dózistól/expozíciótól függően, de az ennek következtében létrejövő rejekció igen lassú a hagyományos allogén transzplantációval összevetve (23).

## MSC-terápia hatásmechanizmusa IBD-ben

Az MSC hatása a veleszületett- és szerzett immunitásra sokrétű, amely elsősorban a gyulladásos reakció mérséklésére és a szövetgyógyulás elősegítésére irányul (1. ábra). Az MSC szerepének pontos megértéséhez szükséges az IBD kialakulásáért és progressziójáért felelős diszregulációs immunfolyamatok ismerete.

### Az IBD immunológiai háttere

Az IBD-ben zajló kóros immunreakcióra jellemző az effektor, 1-es és 17-es típusú, CD4+ T-helper (Th1, Th17) sejtek akkumulációja és a regulátor T-sejtek (Treg) gátlása, amely a proinflammatorikus citokinek túlprodukciójához vezet (interferon [IFN]- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-22) (24, 25). Egészséges egyéneknél, a Th1-sejtek fontos szerepet töltenek

**1. ábra: A mesenchymális őssejtkezelés hatása a gyulladásos kaszkádra és a regenerációs folyamatra**

TNF $\alpha$  – tumornekrózis-faktor alfa; IL – interleukin; IFN $\gamma$  – interferon gamma; PGE2 – prostaglandin E2; IDO – indoleamine 2, 3-dioxigenáz; EGF – endothelialis növekedési faktor; VEGF – vascularis endothelialis növekedési faktor; PDGF – platelet-derived trombocita eredetű növekedési faktor; HGF – hepatocytá növekedési faktor; Beff – effektor B-sejt; Breg – regulatoros B-sejt; NK – természetes ölüsejt;

be az adaptív immunválaszban, azaz a gazdaszervezet patogén ágensekkel szembeni védekezésében. A 2-es típusú toll-like receptorral (TLR-2) rendelkező dendritikus sejtek (dendritic cell, DC) és makrofágok észlelik a bél lumenében található antigéneket, majd bemutatják ezeket a többi immunsejtnek, amely citokin (IL-6, IL-12, IL-23, IL-1 $\beta$ ) szekréciót indukál. Ez a jelátviteli út elősegíti a T0-sejtek differenciálódását Th1 és Th17 limfociták irányába, valamint az effektor B (Beff) sejtek aktivációját és proliferációját. A TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  és IL-17 szekréció elindítja a mononukleáris fagociták, neutrofil granulociták proliferációját, továbbá proinflammatorikus M1 típusú makrofágok és természetes ölüsejtek (natural killer cell, NK) érését, amely összességében a bélnyálkahártya károsodását eredményezi. Fiziológias esetben egyensúly áll fenn a pro- és antiinflammatorikus hatások között. Az M2 fenotípusú makrofágok és a regulatoros DC felelősek az immuntolerancia kialakulásáért. A prosztoglandin-E2 (PGE2) és IL10-expresszió a T0-sejtek Th2 irányú differenciációját és a regulatoros B-limfociták (Breg) proliferációját indítja el, ami csillapítja az immunreakciót és beindítja a szöveti regenerációt (26).

#### Az MSC immunmodulátoros hatása

Az MSC hatása vonatkozó ismereteink elsősorban állatkísérletes modellekből származnak, és még mindig számos nyitott kérdés maradt. Úgy tűnik az MSC hatása kifejezésre

jut a sejtek közti interakciókon (sejtfelszíni molekulák kapcsolata) és parakrin hatásokon keresztül (citokin-expresszió) egyaránt. IBD egérmódeljének vizsgálata során igazolták, hogy a proinflammatorikus citokinek, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and IL1 $\beta$  magas koncentrációja elősegíti a humán eredetű autológ őssejtek migrációját a véráramból a sérült szövetbe, ahol megkezdik több immunregulátoros faktor termelését, amelyek közül kiemelt jelentőségű a PGE2, az IL10, a transzformáló növekedési faktor (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ), nitrogén-monoxid (NO) és indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) (27, 28, 29). Ezek elősegítik a DC-nek és makrofágoknak a regulatoros fenotípusba való differenciálódását, gátolják továbbá a Th1- és Th17-sejtek proliferációját, aktivációját és citokintermelését. A TGF $\beta$  stimulálja a Treg és Breg-limfocitákat, növeli azok IL10 expresszióját és csökkenti az IgE-termelést. Ezen folyamatok együttesen a szöveti homeosztázis helyreállításához vezetnek (30, 31).

#### Az MSC hatása a szöveti regenerációra

Az MSC hatása a szöveti regenerációra több mechanizmussal jön létre. Egyrészt magyarázható ez a hatás az MSC más sejtvonal irányába való differenciációs képességével, másrészt a már korábban említett sejt-sejt interakcióval és citokintermeléssel. A parakrin növekedési faktorok (vaszkuláris endothelialis növekedési faktor [vascular endothelial growth factor, VEGF $\alpha$ ], angiopoietin-1, TGF- $\beta$ 1, inzulinszerű növekedési fak-



tor [insulin-like growth factor, IGF1]) serkentik a fibroblastok és makrofágok szöveti migrációját, fokozzák az angiogenezist, valamint gátolják a sejtek apoptosist és a fibrosist.

## Az MSC-kezelés alkalmazása Crohn-betegségben

### Az MSC-kezelés technikai háttere, kivitelezése

Bár az MSC változó koncentrációban az összes vaszkularizált szövetben és szervben kimutatható, terápiás alkalmazás céljából forrásként csak olyan szervek jönnek számításba, amely viszonylag „nélkülözhető”, nagy mennyiség extrahálható belőle a donor károsodása nélkül, és kellően magas benne az őssejtek koncentrációja (19). Ez alapján a zsírszövet, a csontvelő és köldökzsínórvér tűnik optimális választásnak. A csontvelőhöz képest a zsírszövet lényegesen alacsonyabb MSC-koncentrációval rendelkezik, ez mintegy  $3\text{--}15 \times 10^6/100\text{ ml}$ -re tehető, ugyanakkor ez az egyik legnélkülözhetőbb, nagy volumenben hozzáférhető és könnyen extrahálható szövetünk (17). Az MSC-vel szembeni immuntoleranciának köszönhetően az allogén és az autológ sejttanszplantáció egyaránt lehetséges. Az autológ MSC-kezelés legfontosabb limitációját az időigényes és beteg számára megterhelő sejtexttrakció és feldolgozási folyamat képezi. Az allogén MSC-transzplantáció esetében lehetőség nyílik a tömegtermelésére, amellyel a beteg számára a felmerülő igény pillanatában, gyakorlatilag bármikor elérhetővé válik a standardizált sejtkoncentrációt tartalmazó készítmény (2. táblázat).

A perianalis CD-ben az őssejtek lokális bevitelére általános anesztéziában történő kisműtét kapcsán kerül sor. Első lépésben a sebész azonosítja a fisztulacsatornákat, eltávolítja a benthagyott setonfonalakat, kitisztítja a járatokat eltávolítva a sipolyok belsejében lévő gyulladásos szövet-törmeléket. A sipolyonnyílás belső szájadékának felszívódó varrónallal történő zárását követően a sejtuszpenziót a belső szájadékot övező submucosába, valamint a fisztula teljes hosszában a járatmenti szövetbe injektálja.

### MSC-kezelés hatékonyságát értékelő klinikai vizsgálatok

A klinikai vizsgálatok direkt összehasonlítása az eltérő protokollok miatt nem egyszerű. A különbség megnyilvánul a vizsgálatok között az alkalmazott sejtek

koncentrációjában, volumenében, forrásában és típusában egyaránt, valamint a beadási gyakoriság, ellenőrzés módja és a végpontok definíciója is eltérő. Minden vizsgálatban két terápiás végpont szerepel: a fisztulák számának csökkenése, valamint a komplett fisztulazáródási arány, ugyanakkor ezen fogalmak definíciója eltérő: néhány vizsgálat ezt fizikális vizsgálat alapján határozza meg, míg másoknál ezt MRI-vizsgálat kell, hogy megerősítse (3. táblázat).

2003-ban *García-Olmo és munkatársai* publikálták az első sikeres MSC-kezelést, amely során egy fiatal Crohn-beteg nőnél érték el komplett sipolyzáródást szoliter, rekurrens, IFX-kezelésre rezisztens rectovaginalis fisztula autológ ASC transzplantációjával (32). Ezt követően a spanyol munkacsoport az I. fázis klinikai vizsgálatában 4 beteget vont be összesen 9 fisztulával, akiknél a 8 hetes utánpótlás végére 75%-os komplett fisztulazáródási arányt érték el a korábbi protokollt alkalmazva (33). A multicentrikus, randomizált placebokontrollált II. fázis vizsgálatukban hasonló eredményre jutottak. Ebben a kontrollcsoportba sorolt 25 betegnél fibrinragasztót injektáltak a fisztula lumenébe, míg a 24 terápiás karon lévő betegnél ezt ASC-szuszenzióval kombinálták. A komplett fisztulazáródás aránya a 8. hét végén a terápiás csoportban szignifikánsan magasabb volt: 70,8% vs. 16% ( $p=0,001$ ) (34). Ezekkel szemben, *Ciccocioppo és munkatársa*, valamint *Portilla és munkatársai* alacsonyabb komplett és parciális sipolyzáródásról számoltak be: (58,3% vs. 25% és 56,3% vs. 30%), viszont ezekben a tanulmányokban a terápiás választ MRI-vizsgálat alapján határozták meg (35, 36). *Dietz és munkatársai* valamint *Lee és munkatársai* az előzőekkel ellentétben csontvelői eredetű MSC-t alkalmaztak a kezelés során, amellyel hasonlóan magas záródási arányt tapasztaltak (83% és 68,7%), amelyekből 88% tartósan bizonyult (37, 38).

Az optimális terápiás és maximálisan tolerálható MSC-dózis minden újonnan bevezetett készítmény esetén kulcsfontosságú kérdés. 2013-ban *Cho és munkatársai* publikálták az első dózis-eszkálációs vizsgálatot, amely az ASC-kezelés hatékonyságának és biztonságosságának értékelését tűzte ki célul a dózistól függően. A 10 bevont beteget 3 terápiás csoportba sorolták, amelyben 10, 20 vagy  $40 \times 10^6/\text{ml}$  ASC lokális beadására került sor, és bizonyították, hogy mindhárom dózis egyformán biztonságosan alkalmazható, de komplett fisztulazáródás csak magas sejtkoncentráció esetén volt elérhető (39). Azonos eredményre jutottak 2016-ban *Park és munkatársai* is, akik 10 és  $30 \times 10^6/\text{ml}$  ASC-dózist alkalmazva nem észleltek súlyos adverz eseményt, ugyanakkor a hatékonyság tekintetében szignifikánsan magasabb sipolyzáródási arányt érték el a magasabb sejtkoncentráció alkalmazásával (40). A csontvelői eredetű MSC alkalmazásakor a  $30 \times 10^6/\text{ml}$  sejtszám alkalmazásával, a placebóval összevetve szignifikánsan magasabb volt a sipolyzáródási arány, de ez a különbséget nem észlelték a magasabb ( $90 \times 10^6/\text{ml}$ ) és alacsonyabb ( $10 \times 10^6/\text{ml}$ ) dózisok esetén (41). Mivel a magas sejtkoncentráció alkalmazásakor a bejuttatott őssejtek élettartama és/vagy

**2. táblázat: Az allogén és autológ mesenchymalis őssejt-transzplantáció előnyeinek és hátrányainak összevetése a gyulladásos bélbetegségben történő alkalmazás során**

Allogén	Autológ
Potenciális esély az immuninkompatibilitásra	Optimális immunkompatibilitás
Kezelést megelőzően nem igényel intervenciót	Beteg számára fokozott terhelés, több műtét
Bármikor hozzáférhető	Hosszú expanziós idő
Standardizált sejtszám, tömeggyártásra alkalmas	Sejtszám nem standardizálható

**3. táblázat: A mesenchymalis őssejt-transzplantáció perianalis fisztulázó Crohn-betegségben történő alkalmazására irányuló klinikai vizsgálatok eredményeinek összefoglalása.**

Klinikai vizsgálatok	Típus	Betegszám	MSC típusa	Sejtszám (10 <sup>6</sup> sejt/ml)	Kimenetel értékelése	Utánkövetés (hónapok)	Eredmény
García-Olmo és munkatársai, 2005	fázis I klinikai vizsgálat	4 beteg 9 fisztulával	ASC, autológ	3-30	8 után havonta fizikális vizsgálat	átlagosan 22	komplett fisztulazáródás: 75%
García-Olmo és munkatársai, 2009	fázis II multicentrikus RCT	csak FG: 25 FG+MSC: 24	ASC, autológ	20 és 60; 1 vagy 2 kezelés	8 hét után 3 havonta fizikális vizsgálat	12	komplett záródás a 8. héten: 70,8% vs. 16% (p=0.001)
Ciccocioppo és munkatársai, 2011	fázis I klinikai vizsgálat	12 beteg	BM-MSC autológ	50; 3 kezelés 4 hetenként	három havonta fizikális vizsgálat, MRI	12	58,3% komplett és 25% inkomplett fisztulazáródás
Guadalajara és munkatársai, 2012	retrospektív utánkövetés	csak FG: 21 FG+MSC: 13	ASC, autológ	20 és 60; 1 vagy 2 kezelés	klinikai adatok retrospektív értékelése	átlagosan 42,6	komplett fisztulazáródás 57,1% vs. 23,1%
Cho és munkatársai, 2013	fázis I dózis eskalációs vizsgálat	10 beteg 3 csoportban	ASC, autológ	10, 20 és 40	8 hét és 8 hónap után fizikális vizsgálat	8	komplett fisztulazáródás a 2. és 3. csoportban: 50% és 66,7%
Lee és munkatársai, 2013	fázis II multicentrikus vizsgálat	33 beteg	ASC, autológ	30	8 hét után 3 havonta fizikális vizsgálat	12	fisztulaszám-csökkenés 69,7% amelyből 88% volt tartós záródás
de la Portilla és munkatársai, 2013	fázis I/IIa klinikai vizsgálat	16 beteg	ASC, autológ	20 és 60	12 és 24 hét után fizikális vizsgálat, MRI	6	fisztulaszám-csökkenés 69,2% komplett fisztula záródása kezelt és az összes sipolyról: 56,3% és 30%
Cho és munkatársai, 2015	retrospektív utánkövetés	41 beteg	ASC, autológ	30	klinikai adatok retrospektív értékelése	24	komplett gyógyulás 80,8% az mPP és 75% az mITT analízisben
Ciccocioppo és munkatársai, 2015	fázis I retrospektív utánkövetés	10 beteg	BM-MSC, autológ	50; 3 kezelés 4 hetenként	klinikai adatok retrospektív értékelése	72	sipoly-relapszusmentes 1, 2 és 4 éves túlélés: 88%, 50% és 37%
Molendijk és munkatársai, 2015	fázis II RCT	21 beteg 4 csoportban	BM-MSC, allogén	10, 30 és 90	2, 12 és 24 hét után	6	fisztulazáródás: 12. héten: 33,3%, 85,7%, 28,6% és 33,3% 24. héten: 66,7%, 85,7%, 28,6% és 33,3%
Park és munkatársai, 2016	fázis I dózis eskalációs vizsgálat	6 beteg 2 csoportban	ASC, allogén	10 és 30	8 hét után havonta	8	fisztulazáródás: 1/3 vs. 2/3 tartós a 8. hónap végéig
Panés és munkatársai, 2016	fázis III multicentrikus RCT	placebo 105 MSC 107	ASC, allogén	120	6, 12, 18 és 24 hét után fizikális vizsgálat, MRI	6	fisztulazáródás a 24. héten: ITT analízis: 50% vs. 34% mITT analízis: 51% vs. 36%
Dietz és munkatársai, 2017	fázis I klinikai vizsgálat	12 beteg	ASC+mátrix autológ	20	24 hét után fizikális vizsgálat, MRI	6	komplett fisztulazáródás 83%

ASC – zsírszöveti eredetű őssejt/adipose stem cell; BM-MSC – csontvelő eredetű őssejt/bone marrow stem cell; RCT – randomizált kontrollált vizsgálat/trial; FG – fibrin ragasztó/fibrin glue; mPP – módosított protokoll; ITT – intent-to-treat; mITT – módosított intent-to-treat;

biológiai funkciója alacsonyabb volt, a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a háttérben az MSC-sejtekkel szembeni immuntolerancia elvesztése állhat, amely a sejtek inaktivációjához és gyorsult clearance-hez vezet (42). A korai vizsgálatok hátránya, hogy döntő többségükben prospektív módon a kezelés rövidtávú hatékonyságát értékelték, kevesebb, mint 24 hetet a beadást követően, és a hosszú távú, 6 hónapot meghaladó eredményességre vonatkozóan elsősorban retrospektív elemzések állnak rendelkezésre a korábban kezelt betegek klinikai adatainak elemzésével. *Guadalajara és munkatársai* nem észleltek adverz eseményt a korábban már említett randomizált II. fázis klinikai vizsgálatukban szereplő beteg közel 4 éves utánkövetése során (43). *Cho és munkatársai* igazolták, hogy a sipolyzáródás az esetek 83%-ában tartós (44). *Ciccocioppo és munkatársai* retrospektív értékelése alapján fisztula relapszusmentes túlélés az MSC-kezelés után 88% és 100% az első év végén, 50% és 75% a második év során, míg 37% és 63% a 4 éves utánkövetés végén (45).

A jelenleg elérhető, legnagyobb esetszámú, multicentrikus, kettős vak placebokontrollált klinikai vizsgálatban 3 sipoly kezelésénél összesen  $120 \times 10^6$  allogén ASC transzplantációjára került a bevont 49 európai vagy izraeli kórház egyikében. Az elsődleges végpont a sipolyzáródás aránya volt, amelynek elérését fizikális vizsgálattal és MRI-vizsgálattal együttesen kellett megerősíteni. Mindkét csoportban a beteg báziskezelését, amely a biológiai terápiát is magában foglalta, változatlan dózisban folytatták. A placebocsoportban a sebészi beavatkozás során a fisztulajártok tisztítására került csak sor, és környezetét sóoldattal infiltrálták, míg a terápiás csoportban a fent említett sejtdózist juttatták be elosztva a belső szájadék és a fisztulacsatorna környezetében a fisztula „felfrissítése” után. A belső szájadékat felszívódó öltéssel zárták. Szignifikáns különbséget észleltek a terápiás és placebocsoport között a komplett remisszió tekintetében a 24. héten az intent-to-treat (ITT) populációban (51% vs. 36%), és ez az érték érdemi csökkenést nem mutatott az egyéves utánkövetés során (56,3% vs. 38,6%) (46).

### Az MSC-kezelés biztonságossága

Az MSC-kezeléssel kapcsolatban egyetlen tanulmány sem számolt be súlyos adverz eseményről. A randomizált vizsgálatok metaanalízise nem talált összefüggést a komplikációk (láz, lokális infekció, tályogképződés, malignitás stb.) és az összejtkezelés között, azaz a tapasztalt, döntően enyhe tünetek gyakoriságában nem mutatkozott eltérést a kontrollcsoport és a terápiás csoportok között (47). A teoretikusan felvetett emelkedett malignus transzformációs kockázat ellenére, az eddig publikált tanulmányokba bevont betegek egyikénél sem jelentkezett daganat (48, 49).

### MSC magyarországi alkalmazása

Magyarországon a zsírszöveti eredetű allogén MSC-kezelésre előállított darvadastrocel készítményt Alofisel néven törzskönyvezték. A készítmény finanszírozásá-

ra vonatkozóan jelenleg még zajlanak a tárgyalások. A szakmai kollégium azon betegek esetében javasolja a kezelést, akinél

- igazolható a biológiai terápiával elért, 3 hónapon belüli ileokolonoszkópiával alátámasztott luminális remisszió, fékélymentesség (SES CD <3) ellenére perzisztálnak az aktivtást mutató, MRI-vel dokumentált komplex fisztulák, de
  - ezek legfeljebb 2 belső és/vagy maximum 3 külső fisztula nyílással rendelkeznek, és
  - az esetleges társuló tályog sebészeti szanálása megtörtént.
- Az összejtterápia az adott kezelés kiegészítéseként, legalább 6 hónapja megkezdett biológiai kezelést követően alkalmazható az érintett betegeknél egy alkalommal. Ismételt kezelésre vonatkozó vizsgálatok, tapasztalatok jelenleg nem állnak rendelkezésre, de *Pan és munkatársai* prospektív vizsgálata azt sugallja, hogy a terápia egy éven belüli ismétlésére nincs szükség. A kezelés egyedi engedélyezéshez kötött, kérvény beadását követően alkalmazható az arra dedikált egészségügyi intézményekben.

### Következtetések

A prospektív klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az MSC-transzplantáció eredményes és biztonságosan alkalmazható kiegészítő eljárás a konzervatív kezelésre rezisztens perianalis fisztulázó CD-kezelésében a biológiai terápia mellett. Szemben a biológiai kezelésekkel, az MSC-kezelés direkt módon támogatja a szöveti regenerációt és hatása nem csökken a hosszú távú utánkövetés alapján. Hátránya azonban, hogy bevitele invazív, a perianalis kisműtét során a sejtek infiltrációja mellett szükséges a fisztulajártok megfelelő tisztítása, felfrissítése. A többi perianalis műtéttel összevetve azonban minimális invazivitása miatt nem növeli az analis sphincter sérülésének kockázatát.

Az autológ és allogén MSC-transzplantáció, illetve az eltérő forrásból származó összejtek (zsírszöveti, csontvelői) között a hatékonyság és biztonságosság tekintetében nem találtak különbséget. Az autológ transzplantáció komplikáltabb eljárás és nagyobb megterhelést jelent a beteg számára, ugyanakkor a sejtek immunkompatibilitása optimális. Itt a beteg első lépésben csontvelő-aspiráción vagy zsírszíváson esik át. Az eltávolított mintából izolálják az MSC-sejteket, majd több hetes expansziós időszak következik a kívánt sejtszám eléréséig. Ez azon túlmenően, hogy időigényes, igen költséges eljárás is, és nem bizonyult hatékonyabbnak az allogén kezeléssel összevetve. Az optimális MSC-kezelési út ezért úgy tűnik az allogén transzplantáció lesz, mivel lehetőséget biztosít standardizált sejtszámmal rendelkező készítmények előállítására, amely később a kívánt időpontban használható fel.

A korai klinikai vizsgálatok adatait elemző metaanalízis igazolta, hogy a közepes,  $20-40 \times 10^6$  MSC/ml sejtkoncentráció eredményezte a legmagasabb fisztulazáródási arányt (80,07%) és legalacsonyabb rekurrenciát (13,98%) (42). Ennek megfelelően a legnagyobb eset-



számú vizsgálat  $120 \times 10^6$  MSC/ml dózist alkalmaz, amely 3 sipolyjárat egyidejű kezelésére elegendő (46). Ez a tanulmány azonban rávilágított arra, hogy a fistulák adekvát tisztítása, felfrissítése önmagában elősegítheti a gyógyulást, amit a placebokaron a 24. héten tapasztalt 36%-os komplett sipolyzáródási ráta bizonyít. Bár egy betegnél sem tapasztaltak daganatot az utánkove-

tés során, a teoretikus kockázat ellenére javasolt figyelmet szentelni a beteg kórelőzményének és társbetegségeinek a kezelés indikációjának felállításához. Súlyos adverz eseményt egy esetben sem észleltek a tanulmányok, az észlelt komplikációk döntően lokális reakciók voltak, amelyek szignifikáns különbséget nem mutattak a terápiás és placebo csoportok között.

## Irodalom

- Bor R, Fábíán A, Farkas K, Molnár T, Szepes Z. "Human mesenchymal stem cell therapy in the management of luminal and perianal fistulizing Crohn's disease – review of pathomechanism and existing clinical data." *Expert Opin Biol Ther* 2018 Jul; 18(7): 737–745. doi.org/10.1080/14712598.2018.1492543
- Van Assche G, et al. "The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations." *J Crohns Colitis* 2010 May; 4(1): 63–101. doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009
- Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. "Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study." *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(9): 1130–4. doi.org/10.1016/j.cgh.2006.06.021
- Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombé J-F, Sandborn WJ. "The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts." *Am J Gastroenterol* 2010 Feb; 105(2): 289–97. doi.org/10.1038/ajg.2009.579
- Baumgart DC, Sandborn WJ. "Crohn's disease." *Lancet* 2012 Nov; 380(9853): 1590–1605. doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60026-9
- Hanauer SB, et al. "Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial." *Lancet* 2002; 359(9317): 1541–1549. doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08512-4
- Colombel J-F, et al. "Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial." *Gastroenterology* 2007 Jan; 132(1): 52–65. doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.041
- Molnár T, Farkas K, Nyári T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T. "Frequency and predictors of loss of response to infliximab or adalimumab in Crohn's disease after one-year treatment period – a single center experience." *J Gastrointest Liver Dis* 2012 Sep; 21(3): 265–9.
- Bougues G, et al. "Long-term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated With Infliximab." *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Jan. doi.org/10.3410/f.718052623.793485258
- Sands BE, et al. "Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease." *N Engl J Med* 2004 Feb; 350(9): 876–85. doi.org/10.1056/nejmoa030815
- Feagan BG, et al. "Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis." *N Engl J Med* 2013 Aug; 369(8): 699–710. doi.org/10.1056/nejmoa1215734
- Dothel D, Raschi E, Rimondini R, De Ponti F. "Mesenchymal stromal cell-based therapy: Regulatory and translational aspects in gastroenterology." *World J Gastroenterol* 2016 Nov; 22(41): 9057–9068. doi.org/10.3748/wjg.v22.i41.9057
- Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk A, Keiliss-Borok IV. "Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo." *Transplantation* 1974 Apr; 17(4): 331–40. doi.org/10.1097/00007890-197404000-00001
- Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Lalykina KS. "The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells." *Cell Tissue Kinet* 1970 Oct; 3(4): 393–403. doi.org/10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x
- De Francesco F, et al. "The role of adipose stem cells in inflammatory bowel disease: From biology to novel therapeutic strategies." *Cancer Biol Ther* 2016 Sep; 17(9): 889–98. doi.org/10.1080/15384047.2016.1210741
- Deans RJ, Moseley AB. "Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses." *Exp Hematol* 2000 Aug; 28(8): 875–84. doi.org/10.1016/s0301-472x(00)00482-3
- Mao F, et al. "Mesenchymal stem cells and their therapeutic applications in inflammatory bowel disease." *Oncotarget* 2017 Jun; 8(23): 38008–38021. doi.org/10.18632/oncotarget.16682
- Dominici M, et al. "Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement." *Cytotherapy* 2006; 8(4): 315–7. doi.org/10.1080/14653240600855905
- Mo M, Wang S, Zhou Y, Li H, Wu Y. "Mesenchymal stem cell subpopulations: phenotype, property and therapeutic potential." *Cell Mol Life Sci* 2016 Sep; 373(17): 3311–21. https://doi.org/10.1007/s00018-016-2229-7
- Tsuchiya A, et al. "Clinical trials using mesenchymal stem cells in liver diseases and inflammatory bowel diseases." *Inflamm Regen* 2017 Dec; 37(1): 16. https://doi.org/10.1186/s41232-017-0045-6
- Klyushnenkova E, et al. "T cell responses to allogeneic human mesenchymal stem cells: immunogenicity, tolerance, and suppression." *J Biomed Sci* 2005 Jan; 12(1): 47–57. doi.org/10.1007/s11373-004-8183-7
- Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K, Zetterberg E, Ringdén O. "HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells." *Exp Hematol* 2003 Oct; 31(10): 890–6. doi.org/10.1016/s0301-472x(03)00110-3
- Zangi L, et al. "Direct imaging of immune rejection and memory induction by allogeneic mesenchymal stromal cells." *Stem Cells* 2009 Nov; 27(11): 2865–74. doi.org/10.1002/stem.217
- Zundler S, Neurath MF. "Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases: functional role of T cells and T cell homing." *Clin Exp Rheumatol* 2004 Suppl 92: S19–28. doi.org/10.1097/00054725-200002000-00004
- Stefanelli T, Malesci A, Repici A, Vetrano S, Danese S. "New insights into inflammatory bowel disease pathophysiology: paving the way for novel therapeutic targets." *Curr Drug Targets* 2008 May; 9(5): 413–8. doi.org/10.2174/138945008784221170
- Becker F, Yi P, Al-Kofahi M, Ganta VC, Morris J, Alexander JS. "Lymphatic dysregulation in intestinal inflammation: new insights into inflammatory bowel disease pathomechanisms." *Lymphology* 2014 Mar; 47(1): 3–27. doi.org/10.5772/65380
- He X-W, He X-S, Lian L, Wu X-J, Lan P. "Systemic Infusion of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Experimental Colitis in Mice." *Dig Dis Sci* 2012 Dec; 57(12): 3136–3144. doi.org/10.1007/s10620-012-2290-5
- González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, Büscher D, Delgado M. "Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses." *Gastroenterology* 2009 Mar; 136(3): 978–89. doi.org/10.1053/j.gastro.2008.11.041
- Ren G, et al. "Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide." *Cell Stem Cell* 2008 Feb; 2(2): 141–50. doi.org/10.1016/j.stem.2007.11.014
- Shi Y, Su J, Roberts AI, Shou P, Rabson AB, Ren G. "How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses." *Trends Immunol* 2012 Mar; 33(3): 136–143. doi.org/10.1016/j.it.2011.11.004
- Hawkey CJ, Hommes DW. "Is Stem Cell Therapy Ready for Prime Time in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases?" *Gastroenterology* 2017 Jan; 152(2): 389–397.e2. doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.003
- García-Olmo D, et al. "Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy." *Int J Colorectal Dis* 2003 Sep; 18(5): 451–4. doi.org/10.1007/s00384-003-0490-3
- García-Olmo D, García-Arriaza M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. "A Phase I Clinical Trial of the Treatment of Crohn's Fistula by Adipose Mesenchymal Stem Cell Transplantation." *Dis Colon Rectum* 2005 Jul; 48(7): 1416–1423. doi.org/10.1007/s10350-005-0052-6
- García-Olmo D, et al. "Expanded Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Complex Perianal Fistula." *Dis Colon Rectum* 2009 Jan; 52(1): 79–86.
- Ciccocioppo R, et al. "Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulizing Crohn's disease." *Gut* 2011 Jun; 60(6): 788–798. doi.org/10.1007/dcr.0b013e3181973487
- de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herreras JM, González FX, Galindo A. "Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial." *Int J Colorectal Dis* 2013 Mar; 28(3): 313–23. doi.org/10.1007/s00384-012-1581-9
- Dietz AB, et al. "Autologous Mesenchymal Stem Cells, Applied in a Bioabsorbable Matrix, for Treatment of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease." *Gastroenterology* 2017 Jul; 153(1): 59–62.e2. doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.001
- Lee WY, et al. "Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula." *Stem Cells* 2013 Nov; 31(11): 2575–81. doi.org/10.1002/stem.1357
- Cho YB, Lee WY, Park KJ, Kim M, Yoo H-W, Yu CS. "Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells for the Treatment of Crohn's Fistula: A Phase I Clinical Study." *Cell Transplant* 2013 Feb; 22(2): 279–285. doi.org/10.3727/096368912x656045
- Park KJ, et al. "Allogeneic adipose-derived stem cells for the treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a pilot clinical trial." *Colorectal Dis* 2016 May; 8(5): 468–76. doi.org/10.3727/096368912x656045
- Molendijk I, et al. "Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease." *Gastroenterology* 2015 Oct; 149(4): 918–27. e6. doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.014
- Cao Y, Ding Z, Han C, Shi H, Cui L, Lin R. "Efficacy of Mesenchymal Stromal Cells for Fistula Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Dig Dis Sci* 2017 Apr; 62(4): 851–860. doi.org/10.1007/s10620-017-4453-x

További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.olo.hu](http://www.gastronews.olo.hu) weboldalon.

# Gyógyszer indukálta akut pancreatitis

Dunás-Varga Veronika dr.<sup>1</sup>, Hegyi Péter dr.<sup>2</sup>, Izbéki Ferenc dr.<sup>1</sup>, Szakács Zsolt dr.<sup>2</sup>, Varjú Péter dr.<sup>3</sup>, Gajdán László dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fejér Megyei Szt. György Egyetemi Oktató Kórház, I. sz. Belgyógyászat, Székesfehérvár

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Központ, Pécs

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Correspondence: [dunasvveronika@gmail.com](mailto:dunasvveronika@gmail.com)

Az akut pancreatitis az egyik leggyakoribb, kórházi kezelést igénylő gasztrointesztinális kórkép. Magyarországon 100 000 lakosra vonatkoztatva évente kb. 20-50 esetet regisztrálnak. A gyógyszer indukálta akut pancreatitis egy ritkán előforduló és nehezen diagnosztizálható entitás, mivel nem rendelkezik olyan speciális klinikai jellemzőkkel, amelyek alapján könnyen megkülönböztethetnénk a gyakoribb etiológiáktól. Az adott gyógyszer bevétele és a hasnyálmirigy-gyulladás tüneteinek kezdete között átlagosan eltelt idő néhány naptól néhány hónapig terjedhet, de tartós gyógyszeresedés mellett is jelentkezhetnek tünetek. Esetismertetésünk egy fiatal nőbetegéről szól, akinél gyógyszer indukálta pancreatitist diagnosztizáltunk gyógyszer visszahívási teszt révén.

**KULCSSZAVAK:** akut pancreatitis, azathioprin, gyógyszer indukált

## Drug induced acute pancreatitis

Acute pancreatitis is one of the most common gastrointestinal disorders requiring hospital treatment. In Hungary 20-50 cases (per year per 100,000 inhabitant) are registered. Drug Induced Acute Pancreatitis is a rarely occurring and difficult to diagnose entity because it has no specific clinical features that make it easy to distinguish between more common etiologies. The median time between the administration of the drug and the onset of symptoms of pancreatitis can range from a few days to a few months, but may also occur with persistent medication. Our case study is about a young female patient who has been diagnosed with drug-induced pancreatitis by re-challenge.

**KEYWORDS:** acute pancreatitis, azathioprin, drug induced, re-challenge

Az akut pancreatitis (AP) az egyik leggyakoribb, kórházi kezelést igénylő gasztrointesztinális kórkép, Magyarországon évente 20-50 esetet regisztrálnak 100 000 lakosra vonatkoztatva (1, 2). A diagnózis felállításához az alábbi három karakterisztikus eltérés közül legalább kettőnek teljesülnie kell: típusos hasi fájdalom, laboratóriumi eltérések (szérum amiláz vagy lipáz normális szint felső határértékéhez viszonyított legalább háromszoros megemelkedése, a képkotón látott morfológiai eltérések (1).

Az AP etiológiája multifaktoriális, kórként leggyakrabban (40-60%) az epeúti elzáródást okozó elváltozások, az alkohol toxikus hatása (20-30%) és a hypertrigliceridaemia (3-5%) szerepelnek (3). A gyógyszer indukálta AP diagnózisa nagy kihívást jelent, az idiopátiásként diagnosztizált

esetek néhány százalékáért is felelős lehet. Számos, gyakran hosszú távon használt gyógyszer összefüggésbe hoztak az AP-vel, amelyeket a '80-as években *Mallory és Kern* három osztályba csoportosított a bejelentett esetek száma és a pozitív visszahívási teszt („re-challenge”) eredménye alapján. A klasszifikációt *Badalov és munkatársai* 2007-ben módosították: jelenleg a hatóanyagok négy csoportba sorolhatók (4).

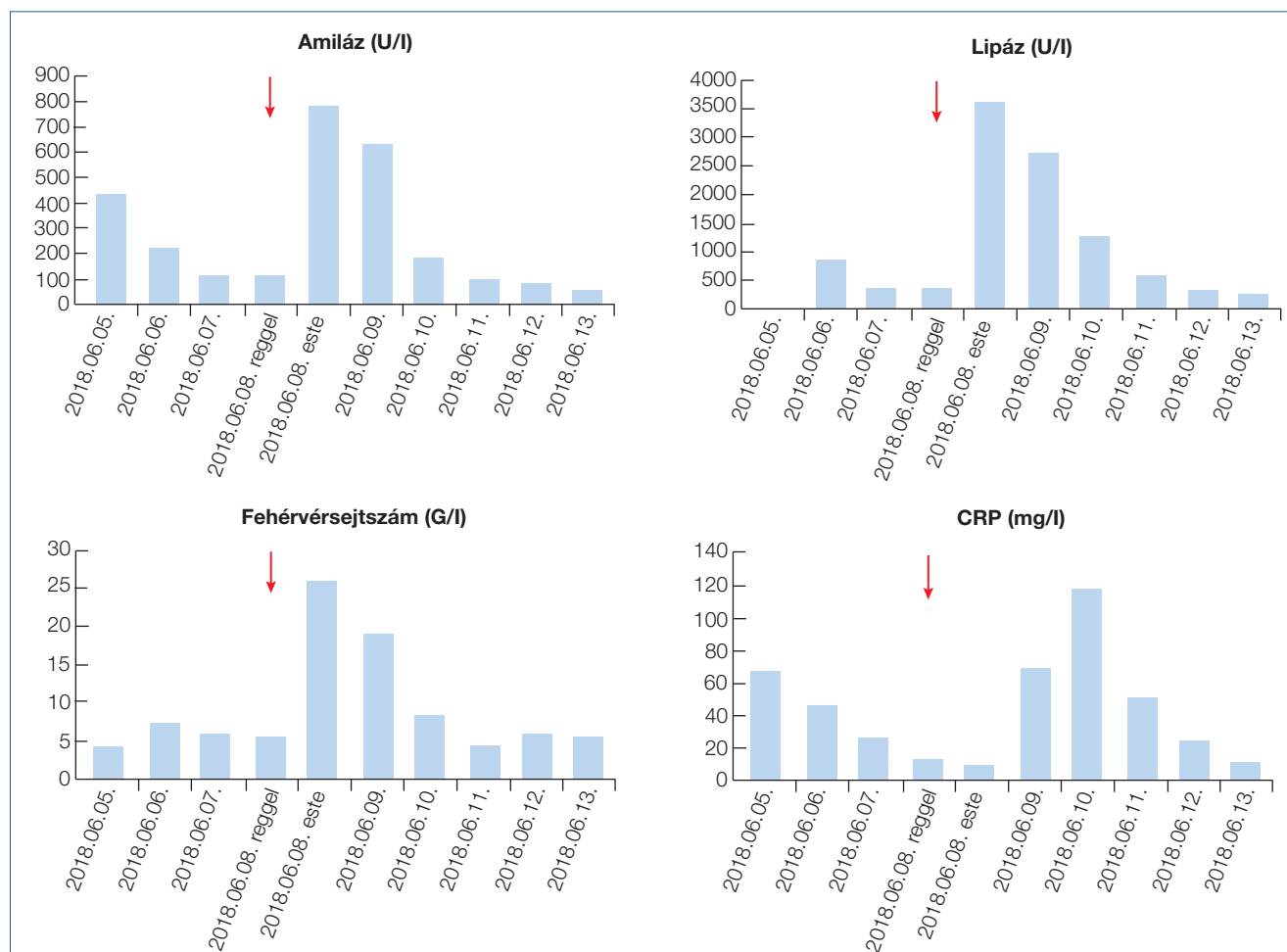
A gyógyszer indukálta AP felismerésének fontossága abban rejlik, hogy a gyógyszer ismételt visszaadásával újabb AP-epizód fejlődhet ki, annak minden kockázatát magában hordozva. Esetünk bemutatásával a gyógyszer indukálta AP diagnosztikus kihívásaira szeretnénk felhívni a figyelmet.

## Esetbemutató

A 22 éves nőbetegnél először 2014-ben jelentkezett hideg által provokált, végtagok ujjaira lokalizálódó keringészavar, amelyet *Raynaud-szindrómának* diagnosztizáltak. Ennek háttérében definitív szekunder okot részletes kivizsgálás ellenére (mellkasröntgen, transztorakális echokardiográfia, légzésfunkció, szialometria, kapilláris mikroszkópia, nyálmirigy-biopszia, kiterjesztett és ismételt immunszero-

lógiai vizsgálatok, hasi ultrahang, nőgyógyászati vizsgálat és gasztroenterológiai vizsgálatok) sem sikerült igazolni. Ezt követően évente több alkalommal hideg hatástól függetlenül jelentkező és fokozódó Raynaud-tünetek, a kéz- és lábujjakon megjelenő egy-egy kisebb kezdődő fekély miatt részesült kórházi kezelésben. Kezdetben profilaktikus LMWH, szteroid, majd keringésvajító infúziós kúrát, trombocitaaggregáció-gátló terápiát kapott. Immunszerológiai vizsgálataiban szereplő atípusos ANCA-pozitívi-

**1. ábra: Vértételi eredmények alakulása a kórházi kezelés alatt. Az ábrán látható piros nyíl a gyógyszer visszaadását jelzi**



**1. táblázat: Vértételi eredmények számszerűsítése**

	Amiláz	Lipáz	Fehérvérsejt	CRP
06. 05.	432	nincs adat	8,7	68,1
06. 06.	226	839	7,1	46,1
06. 07.	111	366	5,7	26,5
06. 08. reggel	117	360	5,5	12,8
06. 08. este	776	3639	26,2	9,4
06. 09.	625	2735	19,0	69,5
06. 10.	179	1282	8,0	118,9
06. 11.	95	575	4,7	51,7
06. 12.	80	346	5,6	24,5
06. 13.	59	249	5,6	10,9



tás, egy alkalommal észlelt gyenge lupusz antikoaguláns pozitívitas, és alsó végtagi apró purpurák leginkább kísérvasculitis lehetőségét vetették fel, erre szteroid spóroló célzattal 2018. május elején 1×50 mg azathioprin terápiát indítottak.

2018. június elején jelentkezett a Fejér Megyei Szt. György Egyetemi Oktató Kórház Sürgősségi Betegellátó Osztályán kb. két hete tartó epigasztriális fájdalom, hányinger, lázas állapot miatt. Felvételi laboratóriumi leletében emelkedett gyulladásos paraméterek (CRP: 68,1 mg/l, fehérvérsejt 8,7 G/l) és amilázszint 432 U/l szerepelt. Hasi ultrahangvizsgálat során a pancreas szerkezete megtartott volt, mellkas-röntgenvizsgálat kórjelzőt nem írt le. A „kettő a háromból” kritériumok alapján (1) akut pancreatitist diagnosztizáltak. Osztályunkon bőséges parenterális folyadékpótlást kezdtünk, nazogasztrikus szonda levezetését a beteg nem engedte. Kiegészítő laboratóriumi vizsgálatokat kértünk, amelyek enyhe fokú javuló tendenciát mutattak (CRP: 46,1 mg/l, amiláz: 226 U/l lipáz: 839 U/l, FVS: 7,1 G/l). Epigasztriális, étkezés után jelentkező hasi fájdalom differenciáldiagnosztikai lépéseként gasztroszkópiát végeztünk, amely idült antrum nyálkahártya-gyulladást igazolt. Pancreatitis etiológiájának tisztázása során egyéb tényezőket kizárva gyógyszer indukálta, illetve autoimmun eredet merült fel (5). IgG4 meghatározására a Honvéd Kórházba mintát küldtünk, ezt követően megfigyelésünk harmadik napján (06. 08-án reggel) a beteggel egyeztetve „re-challenge” mellett döntöttünk. Az azathioprin tablettát a korábban szedett dózisban visszaadtuk (1×50 mg), amely 24 órán belül jelentős enzimelváltozásokat eredményezett (1. ábra, 1. táblázat). Laboratóriumi leletek szignifikáns emelkedésével párhuzamosan hasi panaszok kifejezetten fokozódtak. Ekkor készült hasi ultrahangvizsgálat a pancreasfeji mérsékelt kiszélesedését (33 mm) írta le. Korai enterális táplálását nazogasztrikus szondán át kezdtük meg (6). Három nap szondatáplálás és parenterális folyadékpótlást követően javuló laboratóriumi értékek alapján a negyedik napon szonda mellett az orális táplálását sikeresen felépítettük. Időközben elkészült negatív IgG4 eredménye, illetve a pozitív re-challenge teszt együttes eredménye a korábban felmerült autoimmun pancreatitist kizár-

ta. Az azathioprin szedését kontraindikáltuk, gondo-  
zó reumatológusához irányítottuk vissza a gyógyszeres ter-  
pia felülvizsgálata céljából. Egy hónapos kontrollvizsgá-  
lat alkalmával készült hasi UH és laboratóriumi vizsgálat  
negatív eredményű lett, a beteg tünet- és panaszmentes.

## Megbeszélés

A gyógyszer indukálta AP egy ritkán előforduló és ne-  
hezen diagnosztizálható entitás, mivel nem rendelkezik  
olyan speciális klinikai jellemzőkkel, melyek alapján köny-  
nyen megkülönböztethetnénk a gyakoribb etiológiáktól.  
Az adott gyógyszer bevétele és a hasnyálmirigy-gyulladás  
tüneteinek kezdete között átlagosan eltelt idő néhány  
naptól néhány hónapig terjedhet, de tartós gyógyszer-  
szedés mellett is jelentkezhetnek tünetek (7). *Badalov és  
munkatársai* az AP-t okozó gyógyszereket négy csoportra  
bontották. Az Ib csoportba azon gyógyszereket sorolták,  
melyekről legalább egy pozitív re-challenge esettanul-  
mány szerepel, de az egyéb AP-t okozó etiológiákat egyér-  
telműen kizárni nem lehet. Az azathioprin ebbe a kategó-  
riába sorolható. Betegünk több olyan gyógyszert is szedett  
(pantoprazol 1×20 mg, és methylprednisolon 1×4 mg),  
amelyekkel kapcsolatban korábban már dokumentáltak  
akut pancreatitis eseteket (8, 9), azonban ezek a szerek  
végig a terápiája részét képezték kórházi kezelésünk alatt.  
Emellett az enzimértékekben jelentős változás, illetve hasi  
panasz nem jelentkezett. Az azathioprin tablettát három  
napig megvontuk, majd visszaadtuk 1×50 mg dózisban,  
ekkor jelentkeztek újra az AP típusos tünetei. Esetünk a Na-  
ranjo által létrehozott adverz gyógyszerreakció valószínű-  
ségi skálán (10) kilenc pontot ért el, ez alapján határozott  
az ok-okozati összefüggés.

## Következtetés

Akut pancreatitis esetén, amikor egyértelmű etiológiát  
nem tudunk megállapítani, gondolni kell gyógyszer indu-  
kálta formákra. Ilyen esetben diagnózishoz legkönnyeb-  
ben „re-challenge” révén juthatunk, azonban fontos meg-  
jegyezni, hogy a súlyos AP mortalitása elérheti a 30%-ot is  
és az adverz reakció súlyossága előre nem megjósolható.

## Irodalom

1. Peter A Banks, Thomas L Bollen, Christos Dervenis, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus Gut 2013; 62: 102–111. doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779
2. Az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve Súlyos heveny hasnyálmirigy gyulladás intenzív terápiás kezelése doi.org/10.1556/650.2018.31280
3. Guo-Jun Wang, Chun-Fang Gao, Dong Wei, et al. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. World J Gastroenterol 2009 Mar 28; 15(12): 1427–1430. doi.org/10.3748/wjg.15.1427
4. Hung WY, Lanfranco OA. Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different view. WJGP 2014; 5(4): 405–415. doi.org/10.1080/10282580.2014.978644
5. Hritz I, Czakó L, Dubravcsik Zs, et al. Acute pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group.

Orv Hetil 2015; 156(7): 244–261. doi.org/10.1556/oh.2015.30059

6. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, et al. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Review. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 648–661. doi.org/10.1016/j.cgh.2006.11.023
7. Toubanakis C, Batziou E, Sipsas N, et al. Acute pancreatitis after long-term therapy with mesalazine, and hyperamylasaemia associated with azathioprine in a patient with ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 933–934. doi.org/10.1097/00042737-200308000-00019
8. Das S, Ganguly A, Ghosh A, et al. Oral pantoprazole-induced acute pancreatitis in an 11-year-old child. Ther Drug Monit 2012; 34: 242–244. doi.org/10.1590/s1413-86702009000300018
9. Bourne MS, Dawson H. Acute pancreatitis complicating prednisolone therapy. Lancet 1958; 2: 1209–1210. doi.org/10.1016/s0140-6736(58)92360-2
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239–245. dx.doi.org/10.1038/clpt.1981.154

# Üdvözet, Magyarország!



Az egyetlen non-invazív, VCTE® (Vibration Controlled Transient Elastography) technológiát alkalmazó, kvantitatív májdiagnostikai eljárás  
**már elérhető Magyarországon is!**

A FibroScan® segítségével egyetlen vizsgálattal megbízhatóan diagnosztizálható a fibrosis és steatosis jelenléte a páciens szervezetében.

A VCTE® technológia a máj elváltozásának mértékét standardizált eljárással, objektív, számszerűsített formában határozza meg, így a FibroScan® alkalmas szűrővizsgálatok és a páciensek összehasonlító, utánkövető vizsgálatainak elvégzésére is.

A VCTE® technológiát alkalmazó FibroScan® világszerte elismert klinikai berendezés, amely a vezető tudományos szervezetek (EASL, AGA, AASLD) ajánlásával rendelkezik.

Legyen az első között, akik kipróbálhatják a FibroScan® forradalmian új technológiáját!  
Várjuk Önt az EGVE őszi Konferenciáján (2019. október 9-11, Siófok).

# FibroScan®

Új távlatok a krónikus májbetegségek diagnosztikájában

KIZÁRÓLAGOS MAGYARORSZÁGI KÉPVISELET:  
KRPT MEDICAL KFT  
70/629-5401  
KRPT.HU

# Mesenterialis panniculitistől akut hasig

Orbán-Szilágyi Ákos dr.<sup>1</sup>, Horváth Miklós dr.<sup>1</sup>, Gyökeres Tibor dr.<sup>1</sup>, Szepes Gábor dr., Szabó Tamás dr.<sup>3</sup>, Árva Ilona dr.<sup>4</sup>, Süveges Erzsébet dr.<sup>5</sup>, Herszényi László dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MH EK, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest; <sup>2</sup>Affidea, Diagnosztika Radiológia, Budapest; <sup>3</sup>MH EK, Általános Sebészeti Osztály, Budapest; <sup>4</sup>MH EK, Intenzív terápiás ellátás, Budapest; <sup>5</sup>Országos Haemophilia Központ, Budapest  
Correspondence: szakoos@gmail.com

Az akut hasi kórképek differenciáldiagnosztikájában alapvető a képalkotó vizsgálatok szerepe, de a vizsgálmódszerek korlátai a kórkép felismerését nehezíthetik. Két, kezdetben mesenterialis panniculitis miatt Osztályunkra felvételre került, középkorú férfi beteg esetének ismertetésén keresztül kívánjuk felhívni a figyelmet a mesenterialis panniculitis, mint radiológiai véleményekben nem ritkán megjelenő diagnózis mögött esetlegesen fennálló súlyosabb, életveszélyes kórképek lehetőségére. Első betegünk esetében vena mesenterica trombózis, második betegünkénél pedig több, hasi eret érintő szűkület igazolódott az akut has hátterében. A klinikummal nem egyező képalkotó vizsgálatok eredménye esetén a radiológiai leletek revíziója feltétlenül indokolt.

**KULCSSZAVAK:** mesenterialis panniculitis, komputertomográfia, akut hasi fájdalom, lymphoma, mesenterialis trombózis

## From mesenteric panniculitis to acute abdomen

The role of imaging modalities are essential in the differential diagnosis of acute abdominal pain but the limitations of the radiological methods can complicate the diagnosis of the disease. Our aim is to draw attention to the possibility that mesenterial panniculitis, a common radiological finding, can mimic more serious, life-threatening illnesses. We report the cases of two middle-aged male patients who had been first admitted to our Department with the diagnosis of mesenterial panniculitis while one having superior mesenterial venous thrombosis, and the other having multiple abdominal arterial occlusions causing the acute abdominal pain. In the case of imaging studies that are not relevant to the clinical picture, revision of the radiological findings is absolutely warranted.

**KEYWORDS:** mesenteric panniculitis, computed tomography, acute abdominal pain, lymphoma, mesenteric arterial thrombosis

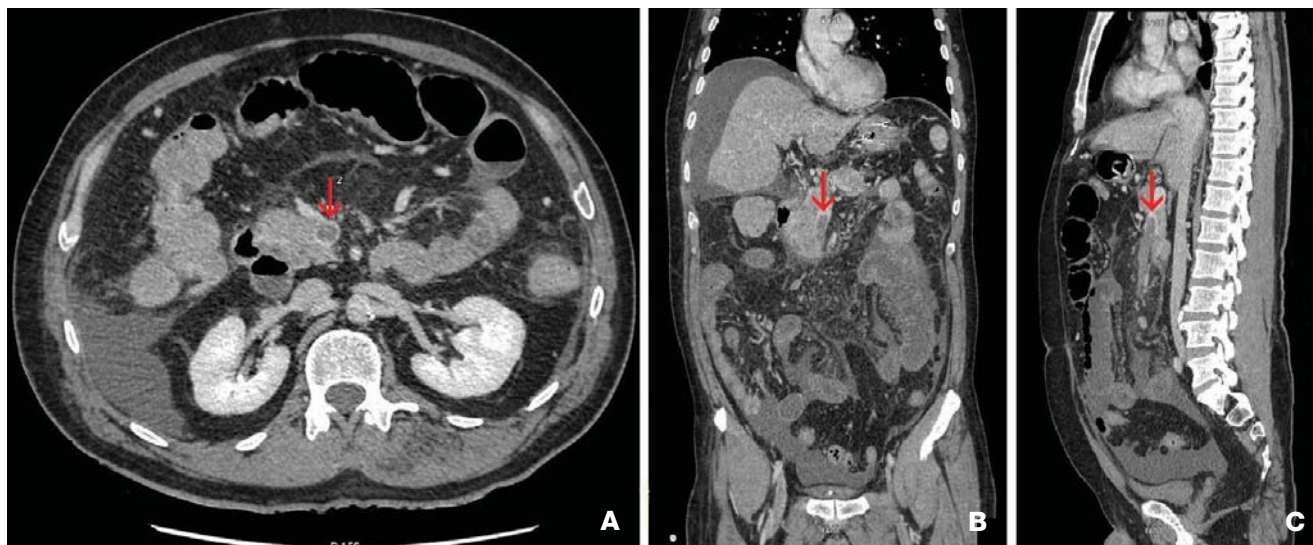
### Bevezetés

Akut hasi fájdalmak miatt vizsgált betegeknél a képalkotó vizsgálatoknak különösen fontos szerepe van a differenciáldiagnosztikában. Ilyen esetekben a mesenterialis panniculitis diagnózisával viszonylag gyakran találkozhatunk a radiológiai véleményekben. Primer formájában egy ritka, ismeretlen etiológiájú, jó kimenetelű, a mesenterialis zsírszövetnek hegesedéssel járó krónikus gyulladásos elváltozása. Alapvetően szövettani diagnózis,

a képalkotó vizsgálatok csak utalhatnak rá. Szekunder formájában gyakoribb, számos betegség, főként dagadt betegségek, de esetenként hasi trauma, műtét, autoimmun gyulladásos betegségek állhatnak a hátterében, amelyek kizárása nélkülözhetetlen a mesenterialis panniculitis diagnózisának megerősítésében. Az alábbiakban két eset ismertetése következik, rövid irodalmi áttekintés kíséretében, amelyek felhívják a figyelmet a mesenterialis panniculitis hátterében felmerülő hasi érelváltozások lehetőségére.



**1. ábra: Vénás fázisú CT-vizsgálat igazolta a vénás rendszer kiterjedt trombózisát. Nyíl: vena mesenterica sup. elzáródása axialis (A), coronalis (B), sagittalis (C) metszeteken**



## Esetismertetések

### 1. ESET

54 éves férfi betegnek hetek óta tartó hasi fájdalom, étvágytalanság, palpáció miatt kezdődött kivizsgálása, laboratóriumi vizsgálata emelkedett gyulladásos paramétereket és pozitív D-dimer értékeket igazolt, mellkas angio-CT vizsgálata pulmonalis embólia fennállását kizárta. Hasi CT-vizsgálata mesenterialis panniculitist véleményezett, majd Gasztroenterológiai Osztályunkra utalták. Osztályunkra történő felvételekor már akut has klinikumát észleltük. Az emelkedett D-dimer és a nem egyértelmű radiológiai lelet miatt felmerült a vena mesenterica trombózis lehetősége. Vénás fázisú angiográfia hiányában a korábban készült CT revíziója ezt sem megerősíteni sem kizárni nem tudta, ellenjavallat hiányában terápiás dózissal LMWH-t indítottunk majd vénás fázisú

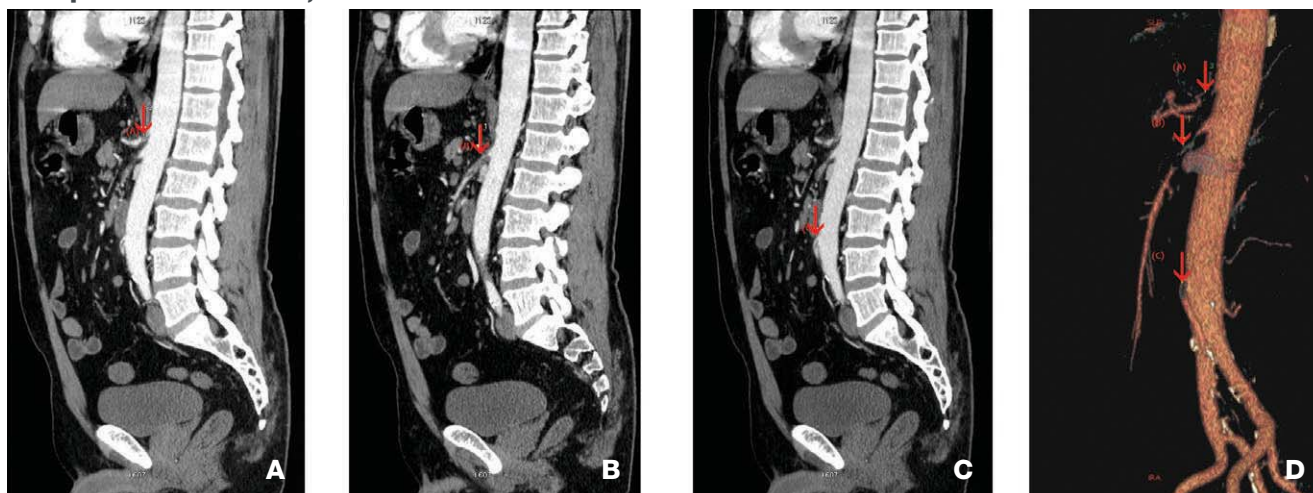
CT-vizsgálat igazolta a vénás rendszer kiterjedt trombózisát (1. ábra). Multidiszciplináris szakorvosi konzultáció trombolízis mellett döntött, majd ITO-n altepláz kezelést követően Na-heparint indítottak. Állapota rendeződött, terápiás LMWH-val emittáltuk. Thrombophilia irányában történt kivizsgálása során heterozigóta FV-Leiden- és heterozigóta MTHFR-mutáció igazolódott emelkedett FVIII szinttel, amely miatt a beteg élethosszig tartó antikoagulációt igényel.

### 2. ESET

58 éves férfi betegnek egy hónapja progrediáló hasi fájdalom, étvágytalanság, fogyás miatt kezdődött kivizsgálása. Laboratóriumi leleteiben emelkedett LDH-, CRP-értékek és leukocytosis igazolódott, hasi CT-vizsgálatán mesenterialis panniculitis ábrázolódott. Sebészeti osztályra helyezték, ahol konzervatív terápia ellenére

**2. ábra: Hasi CT angiográfia során ábrázolódó érszűkületek**

**A: Nyíl: Truncus coeliacus eredésében szubtotális szűkület; B: Nyíl: Arteria mesenterica superior proximális szakaszán szubtotális szűkület; C: Nyíl: Arteria mesenterica inferior eredésében közepes fokú szűkület; D: 3D rekonstrukciós ábra a három szűkült szakaszból**



panaszai fokozódtak. Kontroll hasi CT-vizsgálata, amely nem angiográfiás protokoll szerint történt, továbbra is mesenterialis panniculitist véleményezett. A panniculitis miatt indított szteroid terápia hatására panaszai javultak, akut sebészeti teendő hiányában Gasztroenterológiai Osztályunkra helyezték. Osztályunkon hasi státusza progrediált, tekintettel a pozitív D-dimer értékre LMWH-kezelést indítottunk majd egy ismételt, immáron angiográfiával kiegészített CT-vizsgálatot végeztünk. Ennek során szubtotális szűkületek ábrázolódtak a truncus coeliacus eredésében (2. A ábra), az arteria mesenterica superior proximalis szakaszán (2. B ábra), valamint az arteria mesenterica inferior eredésének közepes fokú szűkülete (2. C ábra) is igazolódott. A beteg Érsebészeti Osztályra került, ahol konzervatív terápiát folytattak. A magas fehérvérsejtszám hátterében krónikus myelomonocytaer leukémia igazolódott.

## Megbeszélés

A mesenterialis panniculitis primer és szekunder csoportba sorolható. Primer formája ritka (prevalenciája 0,6-2,5%), amelyre főként 50–70 év közötti férfiakban megjelenő, a mesenterialis zsírszövet idiopátiás, fibrózissal járó krónikus gyulladása jellemző (1, 2). Első alkalommal 1924-ben „retraktilis mesenteritis” néven Jura írta le, majd a későbbiekben mesenterialis lipodystrophia, mesenterialis panniculitis és szklerotizáló mesenteritis néven is említették, attól függően, hogy a szövettanilag átfedő elváltozásokban a zsírsejtek nekrozisa, a limfocitás beszűrtséggel járó krónikus gyulladás vagy a mesenterium zsugorodását előidéző hegesedés dominál. Emory és munkatársa szerint az eltérő elnevezések egyazon betegség különböző stádiumait jelölik (3, 4, 5).

A mesenterium gyulladása másodlagos jelenséggé válhat számos különböző állapotban alakulhat ki. Leggyakrabban paraneoplasziás jelenséggé válhat malignitással (lymphoma, limfocitás leukémia, myeloma, carcionoid tumor, gyomor-, vastagbél-, pancreas-, vesekarcinóma) mutat összefüggést, azonban leírták iszkémiás károsodással, mesenterialis trombózissal, mesenterialis arteriopátiával, vasculitissal, hasi traumával és műtétekkel, autoimmun betegségekkel, lokális gyulladással, fertőzésekkel és infektív folyamatokkal való kapcsolatát is. Differenciáldiagnózis szempontjából legfontosabb a háttérben fennálló daganatok lehetőségére gondolni (6, 7) (1. táblázat).

Klinikailag változatos megjelenésű, primer esetben legtöbbször jóindulatú, gyakran tünetmentes, de előfordulhat vékonybél-elzáródással szövődő súlyos formája is (8). A tünetek általában nem jellegzetesek, szekunder esetben a betegek rendszerint a háttérben álló betegség (gyakran malignitás) tüneteit és jeleit mutatják. A leggyakoribb panasz a hasi fájdalom, láz, fogyás, hasmenés, hányás, étvágytalanság, székrekedés, puffadás, felszívódási zavar, hányinger valamint tapintható hasi rezisztencia és ascites is jelentkezhet. Laboratóriumi vizsgálatokban általában nincs kóros eltérés, de esetenként emelkedett CRP, enyhe anémia és hypoalbuminémia jelen lehet (9, 10, 11).

## 1. táblázat: Mesenterialis panniculitis klinikai differenciáldiagnózisa

- Malignitás (lymphoma, limfocitás leukémia, myeloma, carcionoid tumor, gyomor-, vastagbél-, pancreas- vesekarcinóma)
- Iszkémiás károsodás
- Mesenterialis trombózis
- Mesenterialis arteriopathia, Vasculitis
- Amyloidosis
- Hasi trauma, műtétek
- Autoimmun betegségek
- Lokális gyulladással járó folyamatok, infektív

## 2. táblázat: Mesenterialis panniculitis radiológiai differenciáldiagnózisa

- Malignus lymphoma
- Peritonealis carcinomatosis
- Carcinoid tumor
- Amyloidosis
- Mesenterialis fibromatosis
- Mesenterialis ödéma

A diagnózis szövettani vizsgálaton (sebészeti biopszián) alapszik, de erre ritkán kerül sor, többségében radiológiai véleményekben („incidentaloma” formájában) találkozhatunk vele (4). Leggyakoribb típusos bár nem specifikus jele a hasi CT-vizsgálatok során a mesenterialis zsírszöveti denzitás fokozódása, az ún. „ködös (misty) mesenterium” (12), amelyet a mesenterium folyadék vagy hegszövetes infiltrációja okozhat, de szintén megjelenhet gyulladással járó beszűrtség vagy neoplasztikus sejtek általi infiltráció következtében is. A képalkotó vizsgálat során további típusos jele az ún. „halo” vagy zsírszöveti gyűrű jel, ami a nyirokcsomók és erek körüli megkímélt, megtartott denzitású zsírszövetet jelöli, valamint a pszeudotok képződés. A radiológiai leggyakoribb, mesenteriumot is érintő, hasonló megjelenést mutató, differenciáldiagnosztika vonatkozásában jelentős folyamatok közé tartoznak a malignus lymphoma, peritonealis carcinomatosis, carcionoid tumor, amyloidosis és mesenterialis fibromatosis, valamint a hypoalbuminémia, cirrózis vagy dekompenzált szívelégtelenség okozta pangás következtében megjelenő mesenterialis ödéma (4, 8, 13) (2. táblázat).

A betegség ritkasága miatt nincs általánosan elfogadott terápiás javaslat. A terápia minden esetben empirikus és személyre szabott, az alaptergység függvénye. A többségében lassú progressziót mutató, jóindulatú, primer formájában lehetséges a tünetek spontán regressziója is, de jól reagál a gyulladáscsökkentő, immunszuppresszív kezelésekre, ezért elsődlegesen kortikoszteroid adása javasolt, de hatásos lehet akár a thiopurin, colchicin, thalidomid, cyclophosphamid és tamoxifen terápia is. Sebészeti beavatkozásra ritkán, a súlyosabb, akár fatális szövődésekkel, mint vékonybél-obstrukcióval, ileusszal járó esetekben lehet szükség (10, 14, 15).



## Következtetések

A mesenterialis panniculitis viszonylag gyakori incidentális lelet a hasi CT-vizsgálatok során. Nem specifikus CT-jelei a mesenterialis zsírszövet krónikus gyulladását, hegesedését ábrázolják, amely primer esetben ritka, többnyire tünetmentes, kedvező kórlefoylású betegséget jelöl, azonban

szekunder formájában a változatos tünetek hátterében számos akár súlyos, életveszélyes betegség is állhat, amelyek kizárása nélkülözhetetlen a mesenterialis panniculitis diagnózisának felállításában. Amennyiben a beteg klinikuma és radiológiai véleménye nincs összhangban, mindenképp javasolt a radiológiai lelet revíziója, kiegészítő CT (angiográfia) vizsgálat elvégzése.

## Irodalom

- Emory TS, Monihan JM, Carr NJ, et al. Sclerosing Mesenteritis, Mesenteric Panniculitis and Mesenteric Lipodystrophy: a single entity. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(4): 392–8. doi.org/10.1097/00000478-199704000-00004
- Green MS, Chhabra R, Goyal H. Sclerosing mesenteritis: a comprehensive clinical review. *Ann Transl Med* 2018; 6(17): 336. doi.org/10.21037/atm.2018.07.01
- Daskalogiannaki M, Voloudaki A, Prassopoulos P, et al. CT evaluation of mesenteric panniculitis: prevalence and associated diseases. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(2): 427–431. doi.org/10.2214/ajr.174.2.1740427
- Nyberg L, Björk J, Björkdahl P, et al. Sclerosing mesenteritis and mesenteric panniculitis - clinical experience and radiological features. *BMC Gastroenterol* 2017; 17(1): 75. Published 2017 Jun 13. doi.org/10.1186/s12876-017-0632-7
- van Putte-Katier N, van Bommel EF, Elgersma OE, et al. Mesenteric panniculitis: prevalence, clinicoradiological presentation and 5-year follow-up. *Br J Radiol* 2014; 87(1044): 20140451. doi.org/10.1259/bjr.20140451
- Gögebakan Ö, Osterhoff MA, Albrecht T. Mesenteric Panniculitis (MP): A Frequent Coincidental CT Finding of Debatable Clinical Significance. *Rofa* 2018 Nov; 190(11): 1044–1052. doi.org/10.1055/a-0633-3558
- Mahafza WS, Manzalawi KA, Gharaibeh AA, et al. Diagnosis of mesenteric panniculitis in the multi-detector computed tomography era. Association with malignancy and surgical history. *Saudi Med J* 2017; 38(10): 1013–1018. doi.org/10.15537/smj.2017.10.20163

- Akram S, Pardi DS, Schaffner JA, et al. Sclerosing mesenteritis: clinical features, treatment, and outcome in ninety-two patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(5): 589–596. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.032. doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.032
- Buyukkaya A, Gunes H, Ozaydin I, et al. An unusual cause of acute abdominal pain: mesenteric panniculitis. *Am J Emerg Med* 2015; S0735–6757. doi.org/10.1016/j.ajem.2015.02.050
- Issa I, Baydoun H. Mesenteric panniculitis: various presentations and treatment regimens. *World J Gastroenterol* 2009; 15(30): 3827–3830. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] doi.org/10.3748/wjg.15.3827
- Sahin A, Artas H, Eroglu Y, et al. An Overlooked Potentially Treatable Disorder: Idiopathic Mesenteric Panniculitis. *Med Princ Pract* 2018; 26(6): 567–572. doi.org/10.1159/000484605
- McLaughlin PD, Filippone A, Maher MM. The “misty mesentery”: mesenteric panniculitis and its mimics. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: W116–23. doi.org/10.2214/ajr.12.8493
- Al-Omari MH, Qararha K, Garaleh M, et al. Mesenteric panniculitis: comparison of computed tomography findings in patients with and without malignancy. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 12: 1–8. Published 2018 Dec 27. doi.org/10.2147/ceg.s1825133
- Gomes DC, Quaresma L. Sclerosing mesenteritis: a benign cause of mesenteric mass lesions. *Pan Afr Med J* 2017; 27: 228. Published 2017 Jul 28. doi.org/10.11604/pamj.2017.27.228.11542
- Jerraya H, Khalfallah M, Nouri R, et al. Mesenteric Panniculitis: An Unusual Cause of Epigastric Pain. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(12): PU01. doi.org/10.7860/jcdr/2015/15533.6882



## EREDMÉNYES BÉLTISZTÍTÁS, SIKERES VIZSGÁLAT<sup>1</sup>

- Diagnosztikai beavatkozások előtti béltisztításra<sup>2</sup>
- Beavatkozás idejéhez időzített egyszerű adagolási módok<sup>2</sup>
- Kombinált, potens kimosó hatást fejt ki<sup>2</sup>
- Kellemes, citromos ízesítés<sup>3</sup>
- Jól tolerálható<sup>4</sup>



150 ml



150 ml

CitraFleet por belseleges oldathoz 2x tasak (OGYI-T-22498/01). Hatanyagok tasakonként (15,08 g): nátrium-pikosulfát 10,0 mg; könnyű magnézium-oxid 3,5 g; vízmentes citromsav 10,97 g. ATC kód: A06AB58. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Alkalmazási előírás száma: OGYEI/20445/2019. A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2019.08.13. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Casen Recordati S.L. Autovía de Logroño, Km

13,300, 50180 Utebo, Zaragoza Spanyolország. Magyarországi kizárólagos forgalmazó: Goodwill Pharma Kft. 6724, Szeged, Cserzy Mihály u. 32. Tel: +36 62 443 571. A CitraFleet por belseleges oldathoz 2x tasak kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Nem támogatott, szabadárú gyógyszer, melynek ajánlott fogyasztói ára, nagykereskedőtől, illetve patikától függetlenül eltérő lehet. Amennyiben termékünk alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse

a pharmacovigilance@goodwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 30 222 2763 telefonszámon! **Referenciák:** 1. Froehlich F et al. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 61: 378–384. 2. CitraFleet por belseleges oldathoz alkalmazási előírata (OGYEI/20445/2019) 3. Von R. Schirin-Sokhan, C. Trautwein. *MMW-Fortschritte der Medizin Originalien* Nr. 1/2009 (151. Jg.), S.34–38. 4. Prados R et al. *Endoscopy* 2014; 46 - P\_030. Dokumentum lezárva: 2019.08.29. GW01256



Részletes információk:  
[https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show\\_details&item=89646](https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=89646)



# Extracorporalis immunmoduláns kezelések alkalmazása akut gasztroenterológiai kórképekben

Földi Ildikó dr.<sup>1</sup>, Dávida László dr.<sup>1</sup>, Tornai István dr.<sup>1</sup>, Palatka Károly dr.<sup>1</sup>, Papp Mária dr.<sup>1</sup>, Altorjay István dr.<sup>1</sup>, Balla József dr.<sup>2</sup>, Székely Borbála dr.<sup>3</sup>, Husi Kata dr.<sup>3</sup>, Kerekes György dr.<sup>3</sup>

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, <sup>1</sup>Gasztroenterológiai Tanszék, <sup>2</sup>Nephrológiai Tanszék,

<sup>3</sup>Belgyógyászati Intenzív Osztály

Correspondence: foldi.ildiko@med.unideb.hu

Az akut, életet veszélyeztető gasztroenterológiai kórképek közül a súlyos akut pancreatitis és az akut májelégtelenség magas mortalitású kórképek, kezelésük napjainkban is kihívást jelent. Mindkét kórkép esetén jelentős sejtkárosodás jön létre, ezen felül a gyakran társuló infekció is túlzott immunválaszt, „citokinvihart” eredményezhet, amelynek kontrollálására a gyógyszeres próbálkozások nem jelentettek kellő hatékonyságú megoldást, ezért az extracorporalis technikák kerültek előtérbe. A citokin-adszorberek közül a CytoSorb alkalmazásával van jelenleg világszerte a legtöbb tapasztalat, amely kombinálható egyéb extracorporalis szervpótló kezelésekkel is. Két esetünk kapcsán szeretnénk bemutatni a jelenlegi terápiás lehetőségeinket, illetve tapasztalatainkat.

KULCSSZAVAK: SIRS, citokinek, akut májkárosodás, akut pancreatitis, immunmoduláció

## The use of extracorporal immunomodulatory treatments in acute gastroenterological disorders

Among acute, life-threatening gastroenterological disorders, severe acute pancreatitis and acute liver failure are high-mortality diseases, and their treatment remains a challenge today. In both cases, significant cell damage occurs and, in addition, frequently associated infections may result in an excessive immune response, a “cytokine storm”. Since attempts to control this condition using medication therapy have not been successful enough, extracorporal techniques are more often preferred. Of cytokine absorbers, CytoSorb is the most widely used agent globally, which can also be combined with other extracorporeal organ replacement treatments. This paper presents our current therapeutic options and experiences based on two cases.

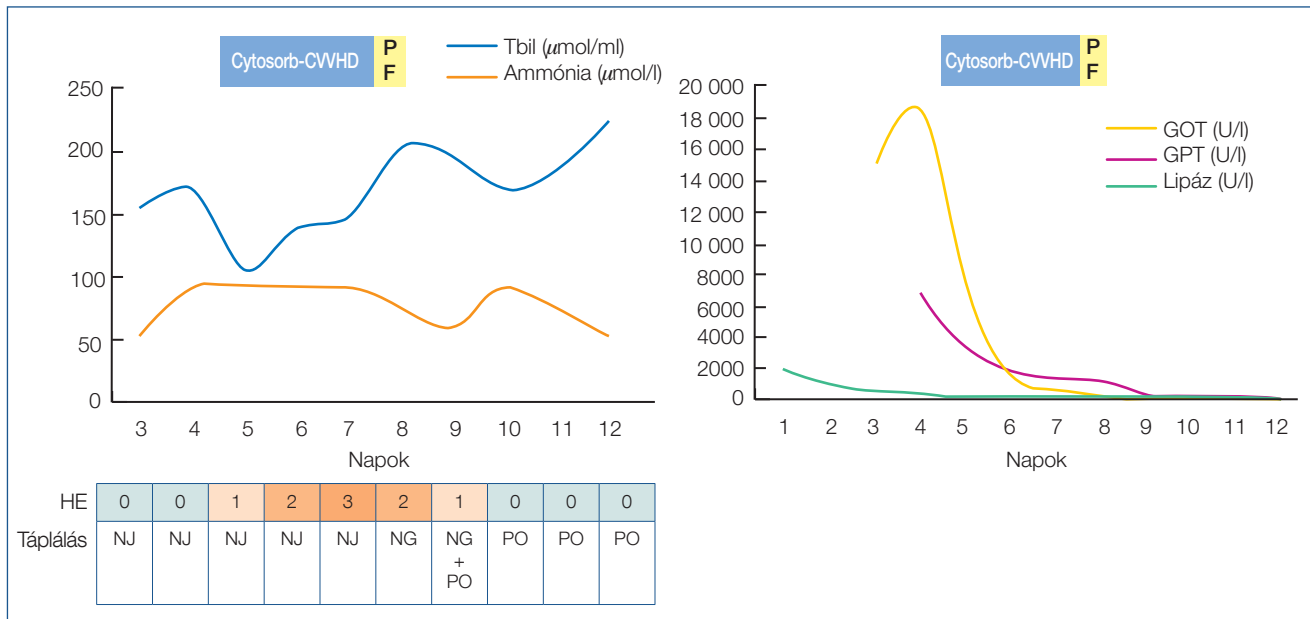
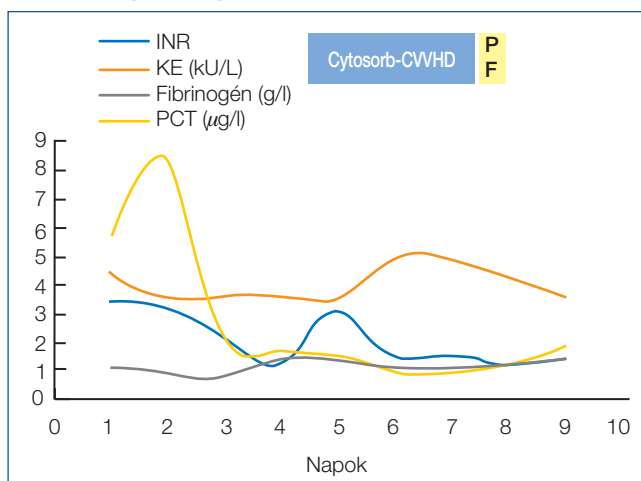
KEYWORDS: SIRS, cytokines, acute liver injury, acute pancreatitis, immunomodulation

A szervezetet érintő káros hatások (pl. infekció, toxinok, trauma, autoimmun folyamatok) a sejtekből felszabaduló DAMP-ok, illetve a kórokozók által prezentált PAMP-ok révén az innate immunrendszer gyors aktivációját eredményezik, ami citokinek termelődéséhez és szisztémás gyulladás (SIRS) kialakulásához vezet. A koordinált citokinszekréció szükséges a gazdaszervezet megfelelő immunválaszának felépítéséhez és a kiváltó trigger megszűnését követően annak terminálásához. A pro-(pl. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) és antiinflammatorikus (pl. IL-4, IL-10) citokinek arányának felborulása, az immunválasz

diszregulációja, citokinvihart eredményezhet, ami életet veszélyeztető hiperinflammációval jár. Ezáltal a kezdetben lokális gyulladás szisztémássá válhat és többszervi elégtelenséget (MODS), majd halált okozhat (1, 2).

### Extracorporalis immunmoduláció

A hiperinflammáció kontrollálására a gyógyszeres próbálkozások (pl. TLR-4-antagonisták, anti IL-1R, anti-IL-1 $\beta$ , anti-TNF, és anti-LPS) annak ellenére, hogy szignifikánsan

**1. ábra: Biokémia paraméterek változása Cytosorb-CVVHD és plazmaferesis (10E FFP) kezelés során (1. eset)****2. ábra: A gyulladásos és májfunkciós értékek változása (1. eset)**

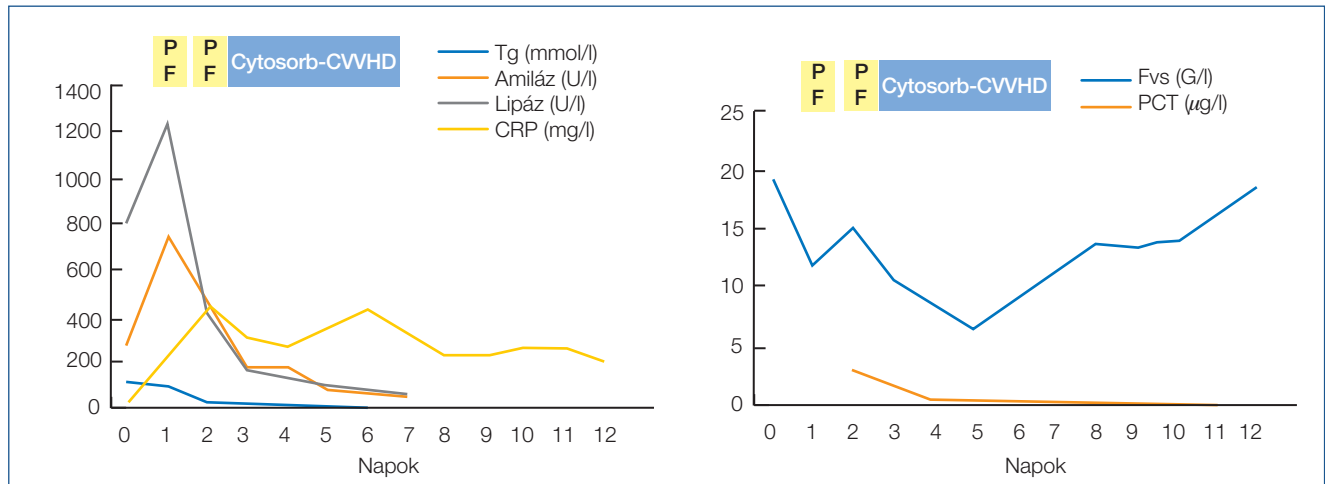
csökkentették egyes citokinek koncentrációját, nem jelentettek kellő hatékonyságú megoldást, ezért napjainkban egyre inkább az extracorporalis technikák felé terelődik a figyelem (2). Ezen vértisztítási technikák egyik alapelve az adszorpció, amely nemcsak egy citokint, hanem a citokinek és egyéb molekulák egész spektrumát képes megkötni. Több ilyen adszorberrel folynak vizsgálatok, (pl. Toraymyxin, oXiris), de jelenleg az egyik legelterjedtebb a CytoSorb hemoadszorpciós oszlop. A CytoSorb különböző méretű és oldalláncú, biokompatibilis porózus polimer gyöngyökből áll, amelyek nagy (45 000 m<sup>2</sup>!) felületet képeznek, ezáltal lehetővé válik az átáramoltatott vérből az 5-60 kDa méretű molekulák megkötése. A citokinek nagy része ebbe a tartományba tartozik, de hatékonyan képes a bilirubin, epesavak, ammónia, egyes toxinok és gyógyszerek szintjét is csökkenteni (3–5). Az adszorber működéséhez antikoaguláció, illetve folyamatos vérátáramoltatás szükséges, amelyet valamilyen pumparendszerrel összekapcsolt zárt extracorporalis kör – pl. folyamatos vesepót-

ló-kezelés (CRRT) – biztosít. CytoSorb kezeléssel legtöbb adat szepszis, illetve kardiopulmonalis bypass műtétek kapcsán van, a lehetséges indikációs kör azonban gyorsan bővül (6–10). Számos különböző etiológiájú, de súlyos szisztémás gyulladásos válaszreakcióval járó kórkép pl. égés, rhabdomyolysis, intoxikációk, trauma, pancreatitis, ALF-ACLF esetén vannak kedvező tapasztalatok, bár ezek főként esetriportok, nagy esetszámú, randomizált, kontrollált vizsgálatok még hiányoznak (11–15). Közleményünkben 2 betegünk esetét mutatjuk be, akiknél CytoSorb kezelést alkalmaztunk.

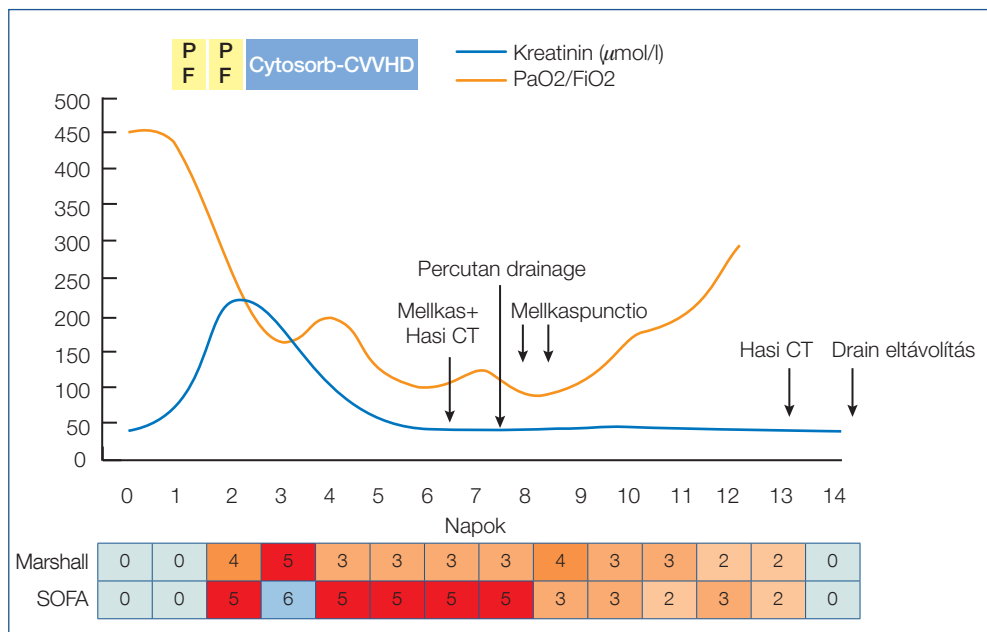
### Esetbemutatók

Első betegünk egy 23 éves nő volt, akinek anamnézisében nagyobb betegség nem szerepelt. A beteg területi kórházba került felvételre zavartság, hányás, hetek óta jelentkező gyengeség, fáradékonyság, fogyás miatt. Felvételekor súlyos diabéteszes ketoacidózist észleltek. Másnap hasi fájdalom jelentkezett, akut pancreatitis igazolódott, harmadnap szepszis, majd 4. napra akut májkárosodás és DIC alakult ki, ekkor került átvételre klinikánk intenzív osztályára. A lege artis elkezdett oki és szupportív terápia (sav-bázis és vércukorháztartás rendezése, folyadék és albuminpótlás, nasojejunális táplálás, imipenem-cilastatin antibiotikum, trombózisprofilaxis) mellett javulást nem sikerült elérnünk, így a 4. napon 72 órás CVVHD-CytoSorb kezelést indítottunk citrát antikoagulálással. Az 1. ábrán látható, hogy a bilirubinérték jelentősen csökkent a CytoSorb kezelés elindítását követően, azonban valószínűleg az adszorber telítődése miatt ez csak átmeneti javulás volt. A hepatikus encephalopathia a CytoSorb CVVHD-kezelést követően továbbra is 2. stádiumú volt, ezért egy alkalommal plazmaferesis történt (10E FFP), amelyet követően az encephalopathia javult, majd 2 nap múlva meg is szűnt. A per os táplálást is ezt követően tudtuk elkezdni. A 1. ábrán látható továbbá, hogy a májenzimek a kezelés meg-

3. ábra: A gyulladásos markerek, trigliceridszint és pancreas enzimek változása a kezelés során (2. eset)



4. ábra: A szervdiszfunkciót jelző paraméterek változása a kezelése során (2. eset)



kezdését követően jelentősen csökkentek. Javultak a máj szintetikus kapacitását jelző paraméterek, mint az INR, kolinészteráz, fibrinogénszint, illetve a gyulladásos marker PCT is (2. ábra).

Ezt követően a beteg állapota, laborparaméterei folyamatosan javultak, 1-es típusú diabetes mellitus miatt inzulinkezelést állítottunk be, ápolása 30. napján otthonába tudtuk bocsátani. A májfunkciós értékek teljes normalizálásához még további 3 hónapra volt szükség.

Második betegünk egy 51 éves hipertóniás nő – aki-nek édesanyja 39 éves korában akut pancreatitisben halt meg – hypertrigliceridaemia (Tg: 109 mmol/l) indukálta súlyos akut pancreatitis miatt került felvételre, intenzív osztályunkra. Felvételét követően komplex kezelésben részesült (folyadék-reszuscitáció, analgetikum, ulcus profilaxis, kolonoszkópos detenzionálás), a trigliceridszint csökkentése céljából Na-heparin és inzulinkezelést kezdtünk, majd 2 alkalommal terápiás plazmaferézis történt albumin-pótlással, amely hatékonyan csökkentette a triglicerid-

beavatkozásokat. A plazmaferézis maximális szupportív kezelés mellett sem akadályozta meg a többszervi diszfunkció kialakulását, azonban CytoSorb-CVVHD-kezelés mellett a vesefunkció jelentősen javult, majd normalizálódott. A légzési elégtelenség több komponensből állt, egyrészt a magas rekeszállás, kiterjedt dystelectasia, kezdődő ARDS, illetve fokozatosan növekvő mennyiségű mellkasi folyadékgyülem okozta. A légzési elégtelenség súlyosságát jelző PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> arány esetén van egy kisebb javulás a CytoSorb kezelés alatt, azonban a gépi lélegeztetés elkerüléséhez a hasúri nyomás csökkentésére és a pankreatogén mellkasi folyadékgyülem két alkalommal történő lebocsátására is szükség volt. Ezt követően szervelegtelenség tünetei megszűntek, a pancreatitis komplex kezelését folytattuk (tartós jejunális táplálás, CT-vezérelt drenázs, antibiotikum), amelynek eredményeként az intraabdominális folyadékgyülemek mérete jelentősen csökkent, sebészeti beavatkozásra nem volt szükség, a beteget ápolása 28. napján otthonába tudtuk engedni.

szintet (Tg: 8 mmol/l). Ezzel párhuzamosan az amiláz- és lipázszintek is csökkentek, azonban ez a szervdiszfunkciók (vese, tüdő) kialakulását nem akadályozta meg, ezért a 2. napon 72 óráss CytoSorb-CVVHD-kezelést indítottunk. A beteg hemodinamikailag végig stabil volt. A 3. ábrán látható, hogy a gyulladásos markerek csak a CytoSorb kezelés elindítását követően kezdtek csökkenni. Az 4. ábrán a súlyosságot jelző Marshall és SOFA score-ok változása látható, illetve nyilakkal jelöltük a fő diagnosztikus és terápiás



## Megbeszélés

A CytoSorb-kezeléssel kombinált CVVHD, illetve plazmaferézis mindkét beteg esetében jelentős javulást eredményezett. A Cytosorb alkalmazásával nemcsak a gyulladásos markerek szintje csökkent, hanem májelégtelenség esetén a májenzim, ammónia és átmenetileg a bilirubinértékek is. Súlyos akut pancreatitis esetén a kombinált kezelés a szervdiszfunkciók javulását eredményezte. CytoSorb alkalmazásával legtöbb tapasztalat szepszis, illetve kardiopulmonalis bypass műtétek kapcsán áll rendelkezésre, azonban egyre több adat utal arra, hogy bridging kezelésként szolgálhat akut májelégtelenségben a májműködés regenerálódásáig, vagy a májtranszplantációig (14, 16, 17).

A kezeléssel kapcsolatban számos kérdés merül fel, többek között még nem tisztázott pontosan az indikációja, elindításának optimális időpontja, módja, időtartama. Gasztroenterológiai szempontból súlyos akut pancreatitis, ALF-ACLF területén várhatóak további eredmények (18, 19). Összegzésként elmondható, hogy az extracorporalis modalitások célzott, kombinált alkalmazásával gyakran olyan kórképek is gyógyíthatók, ahol a komplex patológia egyedi támadáspontjainak a kezelése önmagában nagy valószínűséggel nem járna sikerrel, azonban az egymásra épülő kezelésekkel sikert érhetünk el.

## Rövidítések

- ▶ DAMP: damage associated molecular pattern
- ▶ PAMP: pathogen associated molecular pattern
- ▶ SIRS: systemic inflammatory response syndrome
- ▶ MODS: multi organ dysfunction syndrome
- ▶ CVVHD: continuous veno-venous haemodialysis
- ▶ DIC: disszeminált intravasculáris coaguláció
- ▶ ALF: acute liver failure
- ▶ ACLF: acute-on-chronic liver failure
- ▶ PF: plasmaferesis
- ▶ HE: hepatikus encephalopathia
- ▶ NJ: nasojeunális
- ▶ NG nasogastricus
- ▶ PO: per os
- ▶ BISAP: bedside index for severity in acute pancreatitis
- ▶ SOFA: sequential organ failure assesment score

## Irodalom

1. Gerlach H. Agents to reduce cytokine storm. *F1000Res* 2016; 5: 2909. doi.org/10.12688/f1000research.9092.1
2. Bonavia A, et al. Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoadsorption Therapy: A Literature Review. *Blood Purif* 2018; 46(4): 337–349. doi.org/10.1159/000492379
3. Gruda MC, et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb(R) sorbent porous polymer beads. *PLoS One* 2018; 13(1): e0191676. doi.org/10.1371/journal.pone.0191676
4. Taniguchi T. Cytokine adsorbing columns. *Contrib Nephrol* 2010; 166: 134–141. doi.org/10.1159/000314863
5. Gemelli C, et al. Removal of Bilirubin with a New Adsorbent System: In Vitro Kinetics. *Blood Purif* 2019; 47(1–3): 10–15. doi.org/10.1159/000492378
6. Kogelmann K, et al. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care* 2017; 21(1): 74. doi.org/10.1186/s13054-017-1662-9
7. Hawchar F, et al. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care* 2019; 49: 172–178. doi.org/10.1016/j.jcrr.2018.11.003
8. Honore PM, et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care* 2019; 9(1): 56. doi.org/10.1186/s13613-019-0530-y
9. Poli EC, et al. Cytokine clearance with CytoSorb(R) during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2019; 23(1): 108. doi.org/10.1186/s13054-019-2399-4
10. Nemeth E, et al. Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation-an observational study. *Clin Transplant*, 2018. 32(4): e13211. doi.org/10.1111/ctr.13211
11. Berkes A, et al. Use of Hemadsorption in a Case of Pediatric Toxic Shock Syndrome. *Case Rep Crit Care* 2017; ID 3818407. doi.org/10.1155/2017/3818407
12. Tomescu D, et al. Clinical effects of hemoadsorption with CytoSorb(R) in patients with severe acute pancreatitis: A case series. *Int J Artif Organs* 2019; 42(4): 190–193. doi.org/10.1177/0391398818823762
13. Buttner S, et al. Application of Hemoadsorption in a Case of Liver Cirrhosis and Alcohol-Related Steatohepatitis with Preexisting Hepatitis C Infection. *Blood Purif* 2017; 44(1): 30–31. doi.org/10.1159/000455064
14. Dhokia VD, et al. Novel use of CytoSorb haemadsorption to provide biochemical control in liver impairment. *J Intensive Care Soc* 2019; 20(2): 174–181. doi.org/10.1177/1751143718772789
15. Angheloiu AA, Angheloiu GO. Removal of dabigatran using sorbent hemadsorption. *Int J Cardiol* 2019. doi.org/10.1177/1751143718772789
16. Tomescu DR, et al. First report of cytokine removal using CytoSorb(R) in severe noninfectious inflammatory syndrome after liver transplantation. *Int J Artif Organs* 2016; 39(3): 136–40. doi.org/10.5301/ijao.5000489
17. Frimmel S, et al. Cytokine adsorption is a promising tool in the therapy of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Artif Organs* 2019; 39(1398819857444). doi.org/10.1177/0391398819857444
18. Huber W, et al. Pancreatitis cytosorbents (CytoSorb) inflammatory cytokine removal: A Prospective Study (PACIFIC). *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(4): e13044. doi.org/10.1097/md.00000000000013044
19. Friessecke S, et al. International registry on the use of the CytoSorb(R) adsorber in ICU patients : Study protocol and preliminary results. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2017. doi.org/10.1007/s00063-017-0342-5

# College of Gastroenterology (ACG) klinikai irányelve: felnőttkori colitis ulcerosa

## ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults

Novák János dr., Vágó Angéla dr.

Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórháza, Gyula  
Correspondence: drnovakjanos@gmail.com

Az Amerikai Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium a legújabb kutatási és szakmai gyakorlati eredmények figyelembevételével újjította meg a most megjelent felnőttkori colitis ulcerosával kapcsolatos irányelvét. Az USA-ban és Európában közel 1-1 millió beteg szenved colitis ulcerosában, de világszerte még több. E krónikus immunmediált gyulladásos bélbetegség diagnosztikája, kezelése, utankövetése továbbra is komoly felkészülést és kihívást jelent a gasztroenterológiai szakmának, a folyamatosan megújuló szemléletek mellett is. Az American College of Gastroenterology (ACG) legújabb klinikai irányelve elméleti és gyakorlati megközelítés alapján kiváló iránymutatást nyújt a gyakorló gasztroenterológusoknak a felnőttkori colitis ulcerosa diagnosztikájával, kezelésével és gondozásával kapcsolatos kérdésekben. E kiváló szakmai irányelvben, egyrészt a GRADE-szisztéma alapján mérték fel az evidenciaszinteket és az ajánlások erősségét, másrészt a „kulcsfontosságú ajánlások” kiváló szakmai grémium konszenzusa alapján lettek megállapítva. Jelenleg hazánkban még nincs ilyen irányú kidolgozott irányelv, ezért e kiváló és használható irányelvet változatlan formában is célszerű lenne adoptálni, hazai irányelvnek. A rövid és összesített eredmények az 1. táblázatban, a kulcsfontosságú megállapítások a 2. táblázatban olvashatóak.

### 1. táblázat: Összefoglaló és az ajánlások erőssége colitis ulcerosa kezelése esetén

Colitis ulcerosa diagnózisa, értékelése és prognózisa	
1.	Azoknál a betegeknél, akiknél colitis ulcerosa gyanúja merül fel, széklet bakteriológiai vizsgálat elvégzését javasolják, Clostridium difficile infekció kizárása céljából (erős ajánlás, nagyon alacsony evidenciaszint).
2.	Nem javasolják szerológiai vizsgálatok elvégzését colitis ulcerosa diagnózisának megerősítése vagy kizárása céljából (erős ajánlás, nagyon alacsony evidenciaszint).
3.	Nem javasolják szerológiai vizsgálatok elvégzését a colitis ulcerosa prognózisának megítélése céljából (erős ajánlás, nagyon alacsony evidenciaszint).
Célkitűzések a colitis ulcerosás betegek kezelésekor	
4.	Colitis ulcerosás betegek kezelésének célja a nyálkahártya-gyógyulás elérése (amelyet a gyulladásos elváltozások megszűnésével határozunk meg [Mayo endoszkópos beosztás 0 vagy 1]), ezáltal növelve, a tartós szteroidmentes remisszióknak a kórházi felvételeknek, valamint műtéti beavatkozások megelőzésének az esélyét (feltételes ajánlás, nagyon alacsony evidenciaszint).
5.	A nyálkahártya-gyógyulás megítélésére azokban az esetekben, amikor az endoszkópos vizsgálat nem végezhető vagy nem érhető el, a széklet calprotectin teszt elvégzése javasolt (feltételes ajánlás, nagyon alacsony evidenciaszint).
Remisszió indukciója enyhe aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén	
6.	Enyhe aktivitást mutató proctitis esetén rectalisan alkalmazott 5-ASA készítmény javasolt (1 g/nap dózisban) a remisszió indukálásához (erős ajánlás, magas evidenciaszint).
7.	Bal colonfelet érintő, enyhe aktivitást mutató colitis ulcerosa esetében, a remisszió indukálásához inkább 5-ASA-t tartalmú rectalis beöntések alkalmazása javasolt (legalább 1 g/nap dózisban), mint a rectalisan alkalmazott szteroid tartalmú készítmények (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).

8.	Bal colonfelet érintő, enyhe aktivitást mutató colitis ulcerosa esetében rectalis 5-ASA beöntések alkalmazása javasolt (legalább 1 g/nap dózisban), orális 5-ASA készítménnyel kombinálva (legkevesebb 2 g/nap dózisban) a remisszió indukálásához, a csak orálisan alkalmazott 5-ASA készítmények monoterápiájával szemben (feltételes ajánlás, alacsony evidenciaszint).
9.	Az enyhe aktivitást mutató, bal colonfelet érintő colitis ulcerosa esetén, ha a beteg 5-ASA intoleráns vagy nem reagál a megfelelő dózisban alkalmazott orális és rectalis 5-ASA kezelésre (orálisan legalább 2 g/nap és rectalisan legalább 1 g/nap) orális budesonid MMX alkalmazása javasolt (9 mg/nap dózisban) a remisszió indukálásához (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
10.	Enyhe aktivitást mutató kiterjedt colitis ulcerosa esetén a remisszió indukálásához orálisan alkalmazott 5-ASA-kezelést javasoljuk legalább 2 g/nap dózisban (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
11.	Az 5-ASA-kezelésre nem reagáló esetekben orálisan alkalmazott szisztémás szteroid készítmény adását javasoljuk a remisszió indukálására az érintett colon szakasz nagyságától függetlenül (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint).
12.	Enyhe aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén, ha nem sikerül remissziót elérni megfelelő dózisú 5-ASA-kezelés mellett (legalább 2 g/nap orális 5-ASA kezelés és/vagy legalább 1 g/nap rectális 5-ASA kezelés) nem javasolt más 5-ASA formulára történő áttérés a remisszió indukálásához. Más alternatív terápiát kell alkalmazni (feltételes ajánlás, alacsony evidenciaszint).
13.	Enyhe aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén alacsony dózisú 5-ASA-kezelés preferált (2-2,4 g/nap) a nagy dózissal szemben (4,8 g/nap) az érintett colon szakasz nagyságától függetlenül, mivel a remissziós rátát illetően nincs különbség az alacsony és magas dózisú 5-ASA-kezelés között (feltételes ajánlás, nagyon alacsony evidenciaszint).
14.	Az orális 5-ASA-kezelésre nem reagáló enyhe és középsúlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén budesonid MMX (9 mg/nap) adása javasolt a remisszió indukálásához (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
15.	Az érintett colon szakasz nagyságától függetlenül enyhe vagy középsúlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén, ahol a remisszió indukálásához 5-ASA-kezelést alkalmaznak, a beteg kívánságát figyelembe véve javasolják az egyszeri vagy akár többszöri orális gyógyszeradagolást, ez által is javítva a terápia hűségét. Az adagolás gyakorisága nem befolyásolja a kezelés hatékonyságát és a biztonságosságát (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
<b>Remisszió fenntartása az előzőleg enyhe aktivitást mutató colitis ulcerosás betegek esetében</b>	
16.	Enyhe aktivitást mutató proctitis esetén rectalisan alkalmazott 5-ASA-kezelés javasolt (1 g/nap dózisban) a remisszió fenntartásához (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
17.	Enyhe aktivitást mutató bal colonfelet érintő vagy kiterjedt colitis ulcerosa esetén a remisszió fenntartásához, orális 5-ASA-kezelés javasolt (legalább 2 g/nap) (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
18.	Colitis ulcerosában remisszió fenntartása céljából nem javasolt a szisztémás kortikoszteroid készítmények alkalmazása (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
<b>Remisszió indukálása középsúlyos vagy súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén</b>	
19.	Középsúlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén orális budesonid MMX alkalmazása javasolt a remisszió indukálása céljából (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
20.	Az érintett vastagbél-szakasz nagyságától függetlenül középsúlyos vagy súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén orális szisztémás szteroidkezelés alkalmazása javasolt a remisszió indukálásához (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
21.	Középsúlyos vagy súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén nem javasolt thiopurin vagy methotrexát monoterápia alkalmazása a remisszió indukálásához (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint).
22.	Középsúlyos vagy súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén anti-TNF-kezelést, adalimumab, golimumab vagy infliximab alkalmazása javasolt a remisszió indukálásához (erős ajánlás, magas evidenciaszint).
23.	Középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén, ha korábban az 5-ASA-kezelés hatástalan volt, és a remisszió eléréshez anti-TNF-kezelést alkalmaztak, nem javasolt az 5-ASA-készítmény adása a klinikai hatékonyság javítására (feltételes ajánlás, alacsony evidenciaszint).
24.	Ha infliximab volt az indukációs terápia, középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén a terápia thiopurinnal történő kombinálása javasolt (erős ajánlás, közepes evidenciaszint azathioprin esetén).



25.	Középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén vedolizumab alkalmazása javasolt a remisszió indukálásához (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
26.	Középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén, ha korábban az anti-TNF-kezelés sikertelennek bizonyult, vedolizumab alkalmazása javasolt a remisszió eléréséhez (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
27.	Középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén tofacitinib (10 mg per os alkalmazását naponta kétszer 8 héten át) adása javasolt a remisszió indukálásához (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
28.	Középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén, ha korábban az anti-TNF-kezelés sikertelennek bizonyult javasoljuk tofacitinib alkalmazását a remisszió elérése céljából (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
29.	Középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén, ha a beteg korábban reagált anti-TNF-kezelésre, de jelenleg már nem, javasoljuk a gyógyszer szérumszintjének és az antitestek szintjének ellenőrzését (ha a gyógyszer szint nincs terápiás tartományban) a hatásvesztés okának tisztázása céljából (feltételes ajánlás, nagyon alacsony evidenciaszint).
<b>Remisszió fenntartása a korábban középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén</b>	
30.	A korábban középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosás esetekben, ahol sikerült elérni a remissziót, de előzőleg az 5-ASA-kezelés eredménytelen volt és aktuálisan anti-TNF-kezelésben részesülnek, nem javasoljuk párhuzamos 5-ASA-kezelést a hatékonyabb remisszió-fenntartás céljából (feltételes ajánlás, alacsony evidenciaszint).
31.	Nem javasoljuk a szisztémás kortikoszteroid kezelés alkalmazását remisszió fenntartása céljából colitis ulcerosa esetén (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
32.	A kortikoszteroid kezelés hatására remisszióban lévő korábban középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén thiopurin kezelés javasolt a remisszió fenntartására, a gyógyszeres kezelés felfüggesztése és a további kortikoszteroid kezeléssel szemben (feltételes ajánlás, alacsony evidenciaszint).
33.	A kortikoszteroid kezelés hatására remisszióban lévő korábban középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén a methotrexát alkalmazása nem javasolt a remisszió fenntartása céljából (feltételes ajánlás, alacsony evidenciaszint).
34.	Az adalimumabbal, golimumabbal és infliximabbal végzett anti-TNF-kezelés folytatása javasolt a remisszió fenntartására az anti-TNF-kezeléssel elért remissziót követően a korábban középsúlyos vagy súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
35.	A vedolizumab kezelés folytatása javasolt a remisszió fenntartására azokban a remisszióba került, korábban középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosás esetekben ahol vedolizumabot alkalmaztak indukációs kezelésként (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
36.	A tofacitinib kezelés folytatása javasolt a remisszió fenntartására azokban a remisszióba került, korábban középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosás esetekben ahol tofacitinibet alkalmaztak indukációs kezelésként (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
<b>A kórházi felvételre került akut súlyos colitis ulcerosás esetek kezelése</b>	
37.	Akut súlyos colitis ulcerosa esetén trombózisprofilaxis alkalmazása javasolt a tromboembóliás események megelőzése céljából (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint).
38.	Akut súlyos colitis ulcerosa esetén a Clostridium difficile infekció kizárása javasolt (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
39.	Akut súlyos colitis ulcerosa és Clostridium difficile infekció együttes fennállása esetén vancomycin kezelés javasolt a metronidazol kezeléssel szemben a Clostridium difficile infekció szanálása céljából (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint).
40.	Nem javasolt a széles spektrumú antibiotikumok rutinszerű alkalmazása akut súlyos colitis ulcerosa esetén (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint).
41.	Nem javasolt a teljes parenterális táplálás bevezetése a belek nyugalomba helyezése céljából akut súlyos colitis ulcerosa esetén (feltételes ajánlás, nagyon alacsony evidenciaszint).
42.	Akut súlyos colitis ulcerosa esetén indukációs kezelésként 60 mg/nap összdózisú metilprednizolon vagy naponta 3-4-szeri adagolásban hidrokortizon 100 mg alkalmazása javasolt (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint).
43.	Azokban az akut súlyos colitis ulcerosás esetekben, amikor a beteg nem reagál megfelelően az intravénás kortikoszteroid kezelésre a 3-5. napot követően sem, infliximabbal vagy cyclosporinnal végzett „rescue” gyógyszeres kezelés javasolt (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).

44.	Infliximab kezeléssel remisszióba került akut súlyos colitis ulcerosa esetén ugyanannak a gyógyszeres kezelésnek a folytatása javasolt a remisszió fenntartására (erős ajánlás, közepes evidenciaszint).
45.	A cylosporin kezeléssel remisszióba került akut súlyos colitis ulcerosa esetén a remisszió fenntartására thiopurin kezelés javasolt (feltételes ajánlás, alacsony evidenciaszint).
46.	A cylosporin kezeléssel remisszióba került akut súlyos colitis ulcerosa esetén a remisszió fenntartására vedolizumab kezelés javasolt (feltételes ajánlás, nagyon alacsony evidenciaszint).
<b>Colorectalis karcinóma megelőzése colitis ulcerosa esetén</b>	
47.	Kolonoszkópos szűrés és utánkövetés javasolt a neoplasztikus léziók azonosítása céljából rectumot meghaladó colitis ulcerosa esetén (feltételes ajánlás, nagyon alacsony evidenciaszint).
48.	Standard kolonoszkóppal történő utánkövetés során colitis ulcerosa esetén javasolt a metilén-kékkel vagy indigókárminnal végzett chromoendoszkópos vizsgálat elvégzése a dysplasiás területek azonosítása céljából (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint).
49.	A colitis ulcerosás betegek utánkötése során a dysplasiás területek azonosítása céljából nagy felbontóképességű kolonoszkópos eszköz használata javasolt, fehér fényel végzett endoszkópos vizsgálat NBI-vel kombinálva, vagy chromoendoszkópos vizsgálat elvégzését metilénkék és indigókármin alkalmazásával (feltételes ajánlás, alacsony evidenciaszint).

## 2. táblázat: Kulcsfontosságú megállapítások összefoglalása a colitis ulcerosa kezelését illetően

<b>Colitis ulcerosa diagnózisa, értékelése és prognózisa</b>	
1.	Colitis ulcerosa diagnózisának gyanúja fel kell merüljön haematochezia és sürgető székelési inger esetén.
2.	A diagnózis felállításakor a fertőzőes eredet kizárása szükséges.
3.	A colitis ulcerosa diagnózisának megerősítéséhez kolonoszkópos vizsgálat elvégzése szükséges a terminális ileum intubációjával, valamint a betegség által érintett és nem érintett területekről vett biopsziás mintavételekkel, amelynek szövettani feldolgozását lehetőség szerint gasztrointesztinális betegségek területén jártas patológus végezze.
4.	A betegség kiterjedése a következők szerint osztályozható: (I) proctitis (18 cm-en belül az anális szegélyhez mérten, a rectosigmoideális áthajlástól disztálisan), (II) bal colonfelet érintő (a colon sigmoideumtól a flexura lienalisig terjedően) és (III) kiterjedt colitis (a flexura lienalison túl).
5.	Ha a terminalis ileum nem érintett további felső tápcsatornai endoszkópos, illetve CT-és MRI-vizsgálatok nem szükségesek, hacsak nem utal egyéb tünet vagy lelet arra, hogy a proximális gasztrointesztinális traktus is érintett vagy a Crohn-betegség fennállása valószínűbb, mint colitis ulcerosáé.
6.	A betegség súlyossági fokának megállapítása szükséges a kezelés lépéseinek meghatározásához; a súlyossági fok megállapításának a (I) PRO (patient-reported outcome) kérdőívben (vérzés és a székelési szokások normalizálódása), (II) a gyulladásos folyamat mértékén (a betegség kiterjedésének és súlyosságának endoszkópos felmérése és a gyulladásos markerek vizsgálata), (III) a kórlefolyáson (kórházi felvétel szükségessége, szteroidigény, a gyógyszeres kezelésre adott válasz elmaradása), valamint a (IV) betegségnek a beteg életére gyakorolt hatásán (funkcionalitás és életminőség) kell alapulnia.
7.	A széklet calprotectin meghatározása alkalmazható, mint noninvazív marker, a betegség súlyosságának, a terápiára adott válasznak és a relapszusoknak a monitorizálására.
<b>Célkitűzések a colitis ulcerosás betegek kezelésekor</b>	
8.	A colitis ulcerosa egy krónikus megbetegedés amelynél a remisszió indukciójához és fenntartásához kezelés szükséges; a terápiás döntéseket (I) indukciós és (II) fenntartó kategóriákba sorolhatjuk, a cél a szteroidmentes remisszió fenntartása.
9.	A kezelési stratégiának tükröznie kell a beteg és a kezelőorvos célkitűzéseit, valamint a betegség krónikus lefolyásának tekintetbe vételét.
10.	A szteroidmentes remisszió a tünetek, endoszkópos lelet vagy a betegség által a betegre kifejtett hatás alapján határozható meg kortikoszteroid-mentes időszakban. Tüneti remisszió a PRO-kérdőívben (patient-reported outcome) észlelt javulás esetén mondható ki, míg az endoszkópos gyógyulást a normál, nem törékeny nyálkahártyakép visszaállása jelenti. Teljes remisszió a tünetmentesség és endoszkópos kép alapján is igazolt nyálkahártya gyógyulás esetén mondható ki. A kezelés célja a teljes remisszió elérése.
11.	Colitis ulcerosa esetén az indukciós és fenntartó kezelés megválasztása az érintett bélszakasz nagyságán, a betegség súlyosságán és a prognózison alapul.

12.	A kezdeti kezelés célja a székletürítések számának normalizálása és az elsődleges vérzéses tünetek, valamint a sürgető székelési inger kontrollja. Az endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás együtt jár a tartós remisszióval és a colectomia kockázatának csökkenésével.
13.	A szövettani gyógyulás javít a betegség klinikai végkimenetelén, de prospektív vizsgálatokkal még nem támasztották alá ennek alkalmazását a kezelés végpontjaként.
14.	A nyálkahártya-gyulladás rendszeres ellenőrzése csökkentheti a dysplasiás elváltozás kialakulásának kockázatát.
15.	A betegség krónikus természetéből és kezeléséből adódóan, colitis ulcerosa esetén fontos a betegséghez és a gyógyszeres kezeléshez kapcsolódó szövődmények ellenőrzése. Ez a prevenciós stratégia részét kell képezze, amint az egy másik, az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság által kiadott irányelvben leírásra került.
16.	Rendszeres kontrollvizsgálat javasolt colitis ulcerosa esetén a relapszusok észlelése és egészségmegőrzés céljából.
17.	Colitis ulcerosa esetén a társuló szorongásos megbetegedés és depresszió irányába történő szűrés javasolt. A fent nevezett kórképek észlelése esetén a beteg számára segítséget kell nyújtani ezek kezelése céljából.
<b>Remisszió indukciója enyhe aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén</b>	
18.	Azokban az enyhe aktivitást mutató colitis uclerosás esetekben ahol számos olyan prognosztikus faktor is jelen van, amely a kórházi felvétel és a sebészeti beavatkozás esélyét növeli, a középsúlyos és súlyos aktivitást mutató betegségnek megfelelő kezelést kell választani. Minden egyes prognosztikai faktor más mértékben járul hozzá a betegség lefolyásához és ezek szerepét a kezelés megválasztásában a beteggel egyetértésben kell megvitatni. Például, a beteg életkora egy gyengébb prognosztikai faktor, mint a súlyos fokú aktivitás képe az endoszkópos vizsgálat során. Azonban a fiatal életkor egyéb faktorokkal kombinálva elegendő kritérium lehet ahhoz, hogy a beteget a középsúlyos vagy súlyos aktivitást mutató betegségnek megfelelő protokoll szerint kezeljük.
19.	Enyhe aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén a beteg 6 héten belüli újbóli vizsgálat szükséges, hogy megítéljük az indukciós kezelésre adott választ.
20.	A széklettranszplantációs eljárás hatékonysága nem kellően tisztázott és további vizsgálatok szükségesek, mielőtt colitis ulcerosa kezelési repertoárjába bekerülne.
21.	A komplementer terápiák alkalmazása, mint probiotikumok és kurkumin, további, megfelelő erősségű és egyértelmű végpontokkal rendelkező vizsgálatokat igényelnek.
<b>Remisszió indukálása középsúlyos vagy súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén</b>	
22.	A kórházi felvételre nem kerülő, középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosás eseteknek kezelési stratégiája hasonló, mint a középsúlyos aktivitást mutató colitis ulcerosás esetekben, néhány megfontolandó kivételtől eltekintve:
	1. 5-ASA terápia alkalmas monoterápiaként a remisszió indukálására középsúlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén, de súlyos aktivitás esetén nem.
	2. Középsúlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén, nem szisztémás kortikoszteroid készítmény, mint például a budesonid MMX alkalmazása javasolt a szisztémás kezeléssel szemben.
	3. Súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén inkább szisztémás kortikoszteroid kezelés javasolt, mint a lokális kezeléssel szemben.
23.	Nagyszámú adat áll rendelkezésünkre az anti-TNF és immunmodulátor kezelések kombinációjával kapcsolatosan, de leginkább az infliximab és a thiopurinok kombinációját illetően.
24.	Azokban a betegekben, akik elsődlegesen nem reagálnak az anti-TNF-kezelésre (ahol az indukciós kezelést követően terápiás eredmény elmaradt a megfelelő gyógyszer-szint ellenére) a betegség további kontrollálására további alternatív módszerek alkalmazása jöhet szóba (például, más gyógyszer-csoport alkalmazását), és nem más anti-TNF osztályba tartozó gyógyszerre történő átváltás mellett dönteni.
25.	Azokban a középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosás esetekben, ahol kezdetben anti-TNF-kezelésre reagált a beteg, majd később hatásvesztés mutatkozott, ellenben egyéb anti-TNF gyógyszer-csoportba tartozó egyéb hatóanyaggal való kezelés javasolt indukciós kezelésként (de nem az eredeti készítmény biohasonló formáját).
26.	A kezelésre nem reagáló vagy hatásvesztést mutató esetekben szükséges lenne a terápiás gyógyszer monitorizálása, hogy azonosíthassuk a reakció elmaradásának okát, illetve optimalizáljuk a meglévő kezelést, vagy más, alternatív terápiát választhassunk.
27.	A terápia refrakter vagy intoleráns súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén sebésszel történő konzultáció szükséges és a colectomia elvégzése megfontolandó.



### Remisszió fenntartása a korábban középsúlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén

28. Az 5-ASA-kezelés a remisszió fenntartására nem olyan hatásos az előzőleg súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosa esetén, mint a középsúlyos eseteknél.
29. A budesonid MMX-kezelés hatékonyságát a remisszió fenntartásában nem vizsgálták a korábban közép-súlyos és súlyos aktivitást mutató colitis ulcerosás eseteknél.
30. A legtöbb klinikai vizsgálat és elérhető adat azt igazolja, hogy a szteroid spóroló kezelés hasznos a remisszió indukálása és fenntartása szempontjából.
31. Nincs elegendő adat annak alátámasztására, hogy bármi haszna lenne a gyógyszeres terápia előzetes monitorizálására minden remisszióban lévő colitis ulcerosás beteg esetén.
32. Elektív proctocolectomia elvégzését javasoljuk azon esetekben, amikor a maximális gyógyszeres kezelés hatástalannak bizonyult.

### A kórházi felvételre került akut súlyos colitis ulcerosás esetek kezelése

33. Minden akut súlyos colitis ulcerosa miatt kórházi felvételre került beteg esetében szükséges a széklet bakteriológiai vizsgálat elvégzése a Clostridium difficile infekció kizárása céljából.
34. Minden akut súlyos colitis ulcerosás beteg esetében 72 órán belül flexibilis szigmoideoszkópia elvégzése szükséges, amelyet lehetőleg a felvételt követően 24 órán belül végezzenek el. Ez a gyulladásos folyamat súlyosságának endoszkópos felméréshez szükséges és ahhoz, hogy biopsziás mintát nyerjenek a CMV (citomegalovírus) okozta colitis vizsgálatához.
35. Minden akut súlyos colitis ulcerosás beteg esetében szükséges vizsgálatot végezni toxicus megacolon jelenlétének irányában a kórházi felvételkor.
36. A terápiás reakció monitorizálása szükséges akut súlyos colitis ulcerosa esetén, a székletszám, rectalis vérzés, fizikális vizsgálat, vitális paraméterek és sorozatos CRP-mintavételek ellenőrzésével és alkalmazásával.
37. Akut súlyos colitis ulcerosa esetén tartózkodjunk NSAID-ok, opiát készítmények és anticholinerg mellékhatású szerek alkalmazásától.
38. Azokban az esetekben, amikor a beteg 3-5 napon belül nem reagál megfelelően a kezelésre vagy toxicitás lehetősége merül fel sebészeti konzultáció szükséges.
39. Az infliximab és a cyclosporin kezelés közötti választást a kezelőorvosnak az adott készítménnyel szerzett tapasztalata, a beteg korábbi kezelése során immunmodulátor vagy anti-TNF-kezelés során észlelt hatástalansága és az aktuális szérum albuminszint alapján kell eldöntenie.
40. Akut súlyos colitis ulcerosa esetén sebészeti beavatkozás indikációi: toxikus megacolon, vastagbél-perforáció, súlyos terápia refrakter vérzés és a gyógyszeres kezelés hatástalansága.
41. Az infliximab és a cyclosporin kezelés nem növeli a posztoperatív szövődmények számát colectomiát követően, és nem szükséges ezen gyógyszeres kezelések miatt a műtét elhalasztása sem.

### Colorectalis karcinóma megelőzése colitis ulcerosa esetén

42. Kolonoszkópos szűrés és utánkövetés javasolt a dysplasia felismerése céljából a rectumot meghaladó érintettséggel bíró colitis ulcerosa esetén a diagnózist követő 8. évtől kezdve.
43. A PSC (primer szklerotizáló cholangitis) és colitis ulcerosa együttes fennállása esetén kolonoszkópos szűrés elvégzése javasolt évenkénti kontrollvizsgálattal a diagnózis időpontjától kezdve.
44. Kontroll kolonoszkópos vizsgálat elvégzése javasolt 1-3 éves időközönként colitis ulcerosa esetén, figyelembe véve a colorectalis karcinóma kialakulásának rizikóját colitis ulcerosa esetén és a korábbi kolonoszkópos eredményeket. Ettől eltérő időközönként történő szűrővizsgálatokat a rizikófaktorok és az előző vizsgálat során talált elváltozások határozzák meg.
45. Colitis ulcerosás beteg endoszkópos vizsgálata során a kiemelkedő léziók és azok felületi mintája alapján célzott biopsziás mintavétel elvégzése javasolt. A kisebb léziók esetén az endoszkópos eltávolítás előtt és során egyértelmű megjelölése javasolt, elkülönítve a különböző léziókat és a vastagbél adott szegmensét.
46. A legtöbb neoplasztikus lézió colitis ulcerosában standard- vagy nagy felbontású fehér fényű endoszkóppal végzett vizsgálattal látható.
47. Nem egyértelmű, hogy a szegmentálisan, random módon vett biopsziás mintavételek szükségesek-e még a colitis ulcerosás betegek kolonoszkópos surveillance során.
48. A colitis ulcerosához társult neoplasztikus léziók szövettani vizsgálatát lehetőség szerint a gasztro-intesztinális rendszer patológiájában jártas patológus végezze el és a neoplasztikus léziós leletek megerősítése szükséges egy másik gyakorlott patológus által.

49. Colitis ulcerosában jelentkező bármilyen fokú körülírt dysplasia esetén, amennyiben az teljes mértékben eltávolításra került proctocolectomia elvégzése nem szükséges. Ha sebészeti beavatkozásra nem került sor a további kontroll kolonoszkópos vizsgálatokat rövidebb időközönként kell elvégezni.
50. Amennyiben a dysplasiás terület nem rezekálható vagy többgócú, proctocolectomia elvégzése javasolt.
51. Azokban az esetekben, amikor a betegnél kiterjedt gyulladásos polyposis áll fenn lehetséges, hogy a szűrővizsgálattal nem tudjuk biztosítani a megfelelő ellenőrzést, erről a beteget tájékoztatni kell, és arról is, hogy ez gyakoribb ellenőrzést vagy sebészeti beavatkozással járhat.
52. Colitis ulcerosa esetén nem áll rendelkezésünkre megfelelő gyógyszeres kezelés a dysplasia vagy a colorectalis karcinóma megelőzésére, hogy ezáltal a kontroll kolonoszkópos vizsgálatokat elkerülhessük.
53. A colitis ulcerosához társult dysplasiás elváltozások esetén az aktív utánkövetésben részesülő betegeknél hasznos lehet a kontrollvizsgálatok során a chromoendoszkópos festési eljárások alkalmazása a dysplasiás elváltozások megítélésére a korábbi vizsgálatokhoz képest.
54. A székelési DNS-teszt és a CT-kolonoszkópia megfelelő bizonyítékok hiányában nem javasolt a colitis ulcerosához társult neoplasztikus folyamatok szűrésére és utánkövetésére.

Rövidítések: 5-aminosalicilát: 5-ASA; ACG: American College of Gastroenterology; ASUC: acute severe ulcerative colitis; CD: Crohn's disease; CDI: Clostridioides difficile infection; CMV: citomegalovírus; CRC: colorectal cancer; CRP: C-reaktív protein; CT: komputertomográfia; DVT: deep venous thrombosis; FC: fecal calprotectin; FMT: fecal microbiota transplantation; MMX: multi-matrix; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; PRO: patient-reported outcome; PSC: primary sclerosing cholangitis; QoL: quality of life; TNF: tumornekrózis faktor; UC: Ulcerativ colitis

## ► Eredeti közlemény

David T. Rubin, Ashwin N. Ananthakrishnan, Corey A. Siegel, Bryan G. Sauer, FACP (GRADE Methodologist) and Millie D. Long: ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults, Am J Gastroenterol 2019; 114: 384–413. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>; published online February 22, 2019



# Van, ami nem várhat!

## Enzimpótlás azonnal Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft\*

- ✓ GYÓGYSZERKÉNT TÖRZSKÖNYVEZVE
- ✓ OEP TÁMOGATÁSSAL (100 DB)
- ✓ 1 RÁGÓTABLETTA 10 g LAKTÓZ ( 2 dl TEJ) BONTÁSÁHOZ ELEGENDŐ
- ✓ KÖZGYÓGYELLÁTOTTAKNAK RENDELHETŐ

**Hatóanyag:** 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölsönhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótabletta 100x térítési díj 2183 Ft\*** (fogy. ár: 4851 Ft, támogatás 55%: 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot (OGYI/32432/2015), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képviselete Telefon: (36-1) 320-2865, email: [info@strathmann.hu](mailto:info@strathmann.hu) • Az információ lezárásának időpontja: 2019. január 3.

# Empátiával gyógyítani, új ismereteket szerezni és azokat továbbadni

Interjú prof. dr. Döbrönte Zoltánnal

■ Székely György dr.

Észak-Közép-budai Centrum Új Szt. János Kórház és Szakrendelő, I. sz. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

Correspondence: szekelygy@gmail.com

*Kinek az ösztönzésére, vagy milyen megfontolásból választotta annak idején, nyilván tehetséges kisdíakként, az orvosi egyetemet?*

Édesapám körzeti orvos volt, és bár gyermekkoromban elsősorban a humán tantárgyak iránt érdeklődtem, édesapám munkájába is bepillantást nyertem. Apám a körzeti orvoslás mellett fogászati praxist is folytatott, és a gyermekkori betegségek, valamint fogaim rendben tartása kapcsán „páciensként” is gyakran kerültem vele kapcsolatba. A végső elhatározást, hogy orvosi pályára jelentkezzem, gyors lefolyású malignus betegségben bekövetkezett halála indította el bennem. 1962-ben Pápan érettségiztem, majd a Szegedi Orvostudományi Egyetemre nyertem felvételt, ahol 1968-ban „summa cum laude” minősítéssel végeztem. Szegeden nagyon szép és emlékekben gazdag egyetemi éveket töltöttem. Kollégiumban laktam, ami hozzásegített maradandó, máig élő baráti kapcsolatok és közösségek kialakulásához.

*Volt-e olyan mestere, professzora, aki elindította az adott irányba?*

Orvosi pályámat a Szegedi Orvostudományi Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikáján kezdtem. A klinika vezetését 1970-ben Varró Vince professzor, a gasztroenterológia nemzetközileg elismert, kimagasló hazai képviselője vette át, aki kinevezése napjától tervszerűen és óriási lelkesedéssel látott neki a gasztroenterológiai profil széles körű kiépítésének a klinikai betegellátás, a kutatómunka, az oktatás és a továbbképzések területén. Az egyetemi klinika vezetőjeként mindhárom területnek egyformán fontos jelentőséget tulajdonított. Még gyakornokként megbízott a klinika betegeinek endoszkópos (köztük laparoszkópos) vizsgálatainak és a májbiopsziák végzésével, emellett heti rendszerességgel kísérletes kutató munkát végeztem Sági István tanársegéddel kutyákon a gyomornyálkahártya vér-ellátása és a savszekréció kapcsolatának vizsgálatára. Varró professzor úr 1973-ban korábbi munkahelyének, az I. sz.

Belklinikának a tanszékvezetője lett, és kezdeményezésére néhány kollégával együtt én is átkerültem az I. sz. Belklinikára. Itt Szarvas Ferenc adjunktus mellett szélesíthettem betegágy melletti gasztroenterológiai és általános belgyógyászati ismereteimet, folytattam a kísérleti munkát és megbízást kaptam a klinika endoszkópos laboratóriumának vezetésére. Mivel az az időszak egybeesett a modern száloptikás endoszkópok hazai megjelenésével, számos új diagnosztikus és terápiás módszert volt lehetőségem bevezetni a klinikán, amely módszereket országos viszonylatban is az elsők közt alkalmaztam. Az oktatás területén gyakorlatvezetőként, számos továbbképző rendezvény előadójaként, majd tantermi előadásokkal, special-kollégium tartásával, TDK pályamunka, továbbá szakdolgozatok témavezetőjeként működtem közre. Így indult el pályám a gasztroenterológia irányába.

*Egyetemi évei mennyire tudatosan teltek, mennyire volt nyitott a medicina egyéb területei iránt, mire emlékszik a legélénkebben vagy legszívesebben?*

Az egyetemi évek során minden tárgyból igyekeztem a legjobb eredményt elérni. Egyik emlékezetes vizsgám az első éves biológia szigorlat volt. A vizsgára való felkészülésre viszonylag rövid idő állt rendelkezésre, ezért a tanulás során egy tételt „A földtörténeti korok élővilága” címűt kihagytam, a rendkívül sok, logikai összefüggés nélküli adat befűlésére egyébként sem volt sok kedvem. Természetesen egyik tételként ezt húztam. A másik tételre adott válaszomat viszont annyira részletesen, más tárgyakból származó adatokkal és ismeretekkel is kiegészítve és fűszerezve adtam elő, hogy a vizsgáztatót sikerült annyira „elbűvölnöm”, hogy a második tételemet már nem kérdezte, hanem kiemelt jeles eredménnyel lezárta a vizsgáztatásomat. Legjobban a klinikai tárgyak érdekelték, de nyitott voltam a klinikumhoz megfelelő alapot biztosító elméleti tárgyak iránt is. 3 éven át a Mikrobiológiai Intézetben voltam tudományos diákköri tag és demonstrátor,



a kísérleti eredményeket összegző pályamunkával az Országos Diákköri Konferencián szerepeltem. Érdeklődésem azonban egyre inkább az általános betegellátás, a belgyógyászat felé fordult.

*Mi ragadta meg a gasztroenterológiában, amiért végül e szakterület mellett döntött? Fiatal kutatóként mi izgatta, inspirálta leginkább?*

A döntésem elsősorban a Varró professzor úr kinevezésével adódott lehetőségéből származik. Előtte az adott körülmények közt inkább a kardiológia iránt érdeklődtem. Varró professzor egyénisége, szervezőkészsége és iskolateremtő tevékenysége azonban engem is magával ragadott, és rövid időn belül megszerettette velem a gasztroenterológiát. Szakmai kapcsolatainak köszönhetően egy évet tölthettem Európa akkori vezető gasztroenterológiai centrumában, az erlangeni egyetem Demling professzor vezette klinikáján, ahol többek közt két évvel korábban az ott kifejlesztett sphincterotommal Európában elsőként végeztek endoszkópos sphincterotomiát, valamint epeúti kőextrakciót. Az ott töltött időszak tovább erősítette a gasztroenterológia iránti elkötelezettségemet, az elsajátított új módszereket a szegedi klinikán alkalmazhattam tovább. Gasztroenterológiai ismereteimet és kapcsolataimat több egyéb németországi gasztroenterológiai centrumban töltött rövidebb

idejű tanulmányút is szélesítette. Kiépített kapcsolataimat később osztályvezető főorvosként munkatársaim részére biztosított rövidebb tanulmányutak formájában is hasznosítottam.

Fiatal kutatóként végzett állatkísérleti, majd humán vizsgálatok során a terápiában is hasznosítható eredményeket értem el a gyomorkeringés és a savszekréció közti kapcsolat és annak a nyálkahártya-léziók keletkezésében játszott szerepének vonatkozásában. Új módszert dolgoztam ki a gyomornyálkahártya vérkeringésének vizsgálatára. Kandidátusi értekezésemet 1985-ben „Az emberi gyomornyálkahártya-keringés vizsgálata új clearance eljárással” témakörben védtem meg.

A Szegeden, majd Szombathelyen a Markusovszky Egyetemi Oktatókórház Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztályán folytatott tudományos jellegű klinikai vizsgálataim az epeúti betegségekkel, köztük az Oddi-sphincter diszfunkcióval, továbbá az endoszkópos sphincterotomia hatásának és késői következményeinek tanulmányozásával, a tumormarkerek szerepével, a *H. pylori* epidemiológiájával és patogenetikai szerepének vizsgálatával, a felső gasztrointesztinális vérzések és az operatív endoszkópia egyes kérdéseivel, az endoszkópos vizsgálatok, köztük az ERCP szövödményeinek megelőzésével kapcsolatosak. Szombathelyen az országban elsőként nyílt lehetőségem



**Prof. dr. Döbrönte Zoltán (Celldömölk, 1944)**

Egyetemi tanulmányait a Szegedi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán 1962 és 1968 között végezte. 1968–1973-ig a Szegedi Orvostudományi Egyetem II. sz., majd 1985-ig az I. sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 1973-ban belgyógyászatból, 1980-ban gasztroenterológiából tett szakvizsgát. Kandidátusi értekezését 1985-ben „Az emberi gyomornyálkahártya-keringés vizsgálata új clearance eljárással” témában védte meg.

1985-től Szombathelyen, a Markusovszky Egyetemi Oktatókórházban dolgozik, 1988-ig Központi Endoszkópos Laboratóriumvezető főorvosként, 1988-tól 2008-ig a Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztály osztályvezető főorvosként, 2009-től nyugdíj melletti részfoglalkozású főorvosként. 1976–77-ben egy évet töltött az Erlangen-Nürnbergi Egyetem Belgyógyászati Klinikáján, Európa vezető gasztroenterológiai

centrumában. Emellett többször vett részt rövidebb tanulmányutakon más németországi gasztroenterológiai centrumokban. Mellékállásban 2006–2012 közt a Pécsi Tudományegyetem ETK Szombathelyi Képzési Központ tanszéki csoportvezetője volt, jelenleg is a Doktori Iskola tagja.

1989-től címzetes egyetemi docens, 1996-ban habilitált, 1998-ban egyetemi magántanári, 2006-ban egyetemi tanári kinevezést kapott (Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar).

Éveken keresztül tagja volt a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégiumnak és a Belgyógyászati Szakmai Kollégiumnak, vezetőségi tagja és főtákar a Gasztroenterológiai Társaságnak, 8 éven át az Endoszkópos Szekció elnöke. 2013-ig Vas megyei belgyógyászati és regionális gasztroenterológus szakfelügyelő főorvosi feladatokat látta el. Az MTA Veszprémi Akadémiai Bizottságban (VEAB), megalakulásától a Gasztroenterológiai Munkabizottság alelnöke, majd elnöke (2009–2014), ezt követően az Orvostudományi Szakbizottság elnöke (2014–2018) volt. Tagja volt több nemzetközi tudományos társaságnak, köztük az American Gastroenterological Association-nek (AGA). A Közép-Német Gasztroenterológiai Társaság 2010-ben tiszteletbeli tagjává választotta.

Több szakmai kitüntetésben részesült: Vas Megyéért kitüntetés, Vas Megyei Prima Díj, MBT Dunántúli Szekció vándorgyűlés emlékérem, LAM-díj, Markusovszky Lajos-díj, Hetényi Géza-emlékérem, Egészségügyi Miniszter elismerő oklevele, Pro Optimo Merito in Gastroenterologia emlékérem, Friedrich László-emlékérem, MTA VEAB-emlékérem). Hazai és nemzetközi folyóiratokban megjelent közleményei száma 286, amelyből 152 in extenso közlemény, 134 idézhető absztrakt, emellett 4 szakkönyv szerzője, 1 könyv szerkesztője, 4 könyv társszerkesztője és 75 könyvfejezet szerzője. Hazai és nemzetközi tudományos és továbbképző rendezvényeken 588 előadást tartott.

videoendoszkóppal dolgozni. Rehabilitációs előadásomban a benignus epeúti betegségek endoszkópos kezelésével kapcsolatos vizsgálati eredményeimet foglaltam össze.

*Mi az, amit leginkább hiányol jelen korunk gasztroenterológiai és tágabban egészségügyi ellátásából?*

Gasztroenterológiai vonatkozásban sok előrelépés történt, részben a korszerű műszerezettség hozzáférhetőségében, részben – többek között – megindult a vastagbélrák szűrési program és megnyílt a krónikus C-vírus hepatitiszes betegek végleges vírusmentesítésének lehetősége. A vastagbélrák szűréssel kapcsolatban később jó lenne áttérni a nagyobb hatékonyságú kolonoszkópos szűrővizsgálatra. Szükségesnek tartanám ezenkívül az endoszkópos ultrahangvizsgálat korszerű készülékekkel történő széles körű alkalmazását, az erre felkészült centrumok számának növelését.

A tágabb értelemben vett egészségügyi ellátásban a daganatos betegségek gyakorisága és a várható életkor tekintetében Európában még ma is kedvezőtlen helyünk miatt még nagyobb hangsúlyt kellene fektetni a megelőzésre és az egészségügyi felvilágosításra. Egyrészt a beteggel való foglalkozás során erre mindig időt kellene szakítani, másrészt a médián keresztül, ismeretterjesztő felvilágosító előadásokkal kellene felhívni a figyelmet a szükséges életmódi és táplálkozási szokásokra, továbbá a gyógyszerek helyett homeopátiás szerek szedésének kockázataira. Ezen kívül nagy szükség lenne a drogfogyasztás visszaszorítására.

A lakosság egy jelentős része panaszaival vagy betegségekkel kapcsolatban az interneten tájékozódik, ahol nemcsak korrekt, de sok hamis információhoz is lehet jutni, amit azonban egy laikus nem ismerhet fel. Egyszer az ország más részéből származó, üdülése során fellépett panaszai miatt jelentkezett beteg vizsgálata utáni tájékoztatásomat követően azzal fejezte ki „elismerését”, hogy: „Ön biztosan jó orvos, mert az interneten is azt olvastam, amit mondott”.

*Hogyan látja a fiatal orvosgeneráció lehetőségeit napjainkban?*

A nyugati kapuk szabaddá válásával sokan egyedül a nagyobb fizetés érdekében külföldön vállalnak munkát. Erősíteni kellene a fiatalokban az erkölcsi tartást, hogy az állam, azaz a hazai társadalom által finanszírozott

drága egyetemi oktatás költségeit itthon próbálják törleszteni. A külföldi tapasztalatszerzés előnyös lehet, de az ott szerzett ismereteket később mégis itthon kellene kamatoztatni, ahogy azt egykor elődeink is tették. A bérek tekintetében nyilván nem tudjuk utolérni a gazdaságilag fejlett vezető nyugati államokat, de az utóbbi években a felzárkózás érdekében és irányában több előrelépés történt, és a tervek szerint ez tovább fog folytatódni. A magyar orvosképzés színvonala külföldön is elismerten jó, és a lehetőségek itthon is biztosítottak vagy elérhetők. Ezért optimista vagyok, hogy a külföldre távozók száma egyre inkább tovább csökkenni, a hazatérőké pedig növekedni fog.

*Hogyan segítették kollégái és családja hivatásában? Kinek/kiknek köszönheti e területen a legtöbbet?*

Mindenekelőtt édesanyámnak tartozom elvülhetetlen köszönettel, aki édesapánk halála miatt egyedül maradva biztosította az egyetemre való felkészülést és a gondtalan egyetemi éveket, majd pedig a zavartalan pályakezdéshez szükséges körülményeket. Ugyanígy sok köszönettel tartozom feleségemnek, akinek támogatása és türelme rengeteget segített abban, hogy a többnyire az esti órákig tartó szakmai munkám miatti távollétemet, kiegészülve az otthoni, előadásra felkészüléssel vagy közleményírással szeretettel tolerálta és segítette. Pályakezdésem során csupa segítőkész kollégával voltam körülvéve, akiktől sokat tanultam, és akikkel nemcsak kollegiális, hanem baráti kapcsolatba is kerültem. Közülük *Varga László professzor* segített később szombathelyi állásom elnyerésében is. Kollégáimmal később is igyekeztem közvetlen kapcsolatot kiépíteni, osztályvezetőként is úgy gondoltam, hogy kölcsönösen gyarapíthatjuk egymás ismereteit.

*A tudomány, oktatás és orvoslás háromszögén kívül mi az, ami kikapcsolja, amiből erőt és impulzusokat gyűjt, gyűjtött a mindennapokban?*

Korábban a gyerekeimmel, később unokáimmal való foglalkozás, télen a síelés, jelenleg kirándulások, színház- és koncertlátogatás, olvasás, kerti munka és a tarokkozás képezik kikapcsolódási lehetőségeimet.

# Szerológiai tényezők szerepe a krónikus májbetegségek progressziójának előrejelzésében

■ Pályu Eszter dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Nem-Önálló Tanszék, Debrecen

Correspondence: palyu.eszter@med.unideb.hu

Munkánkban két betegcsoportban vizsgáltuk néhány lehetséges prognosztikai marker jelentőségét. Primer szklerotizáló cholangitisben szenvedő gyermek és felnőtt betegekben vizsgáltuk a bélbarrier káros működését jelző szerológiai markerek jelenlétét és ezek összefüggését a betegség kimenetelével. Emellett cirrózisban szenvedő betegekben vizsgáltuk a hemosztázis rendszer egyensúlyi állapotát, annak összefüggését a zajló gyulladásos folyamatokkal és ezek együttes hatását a betegségkimenetelre. Primer szklerotizáló cholangitisben a progresszív betegséglefolyás előrejelzésére alkalmas új szerológiai markert azonosítottunk az anti-F-aktin antitest formájában, amely egyben a betegség patogenezisében kulcsfontosságú bél-máj kölcsönhatás új aspektusait tárta fel. Cirrótisos betegekben igazoltuk, hogy a korábbi adatokkal ellentétben a von Willebrand-faktor kollagén kötő aktivitása is arányosan emelkedik az előrehaladott betegségben, és a túlélés vonatkozásában az egyik legjobb markernek bizonyult. Az akut dekompenzált betegek közel felében, alacsony ADAMTS13 aktivitás mellett, ultranagy molekulású von Willebrand-faktor multimerek jelenlétét tudtuk kimutatni. Ebben a betegcsoportban a magas von Willebrand-faktor szintek és a megjelenő ultranagy multimerek együttesen fokozott protrombotikus hajlamot eredményezhetnek és szerepet játszhatnak a betegség progressziójában is.

**KULCSSZAVAK:** primer szklerotizáló cholangitis, anti-F-aktin antitest, cirrótis, akut dekompenzáció, von Willebrand-multimerek

## Prediction of disease progression with different serologic markers among patients with chronic liver disease

We investigated the probable prognostic value of different serologic markers in 2 different groups of patients. We assayed the sera of adult and pediatric patients with primary sclerosing cholangitis for the presence of a panel of serologic markers that reflect gut barrier dysfunction and the possible connection of these markers with the disease course. We also investigated the balance of hemostatic system, its relation with the ongoing inflammatory processes and their possible effect on the disease progression.

In primary sclerosing cholangitis, IgA isotype antibodies against cytoskeletal filamentous actin proteins proved to be a novel serological marker for prediction of the progressive disease course as well as it shows a new aspect of gut-liver interaction playing a key role in the pathogenesis of the disease. In cirrhosis, in contrast to previous studies, the von Willebrand factor collagen binding capacity is elevated parallel with the severity of the disease and could be a reliable prognostic marker of survival. In half of the acutely decompensated patients, ultra-large molecular weight von Willebrand factor multimers were found along with low ADAMTS13 activity. The high von Willebrand factor levels together with the presence of ultra-large molecular weight multimers can lead to a prothrombotic tendency in the most severe cirrhotic patients and can play a role in the progression of the disease.

**KEYWORDS:** primary sclerosing cholangitis, anti-F-actin antibody, cirrhosis, acute decompensation, von Willebrand factor multimers



## Bevezetés

A különböző etiológiájú krónikus májbetegségek világszerte és Magyarországon is komoly népegészségügyi problémát jelentenek. Hazánkban évente 3-4000 haláleset történik ennek következtében. A beteg még a cirrózis stádiumában is évekig tünetmentes maradhat. A folyamat progressziója során, annak bármely stádiumában jelentkezhetnek szövődmények, akut dekompenzáció (AD): felső tápcsatornai vérzés, ascites megjelenése, hepatikus encephalopathia, bakteriális fertőzések, illetve ezek kombinációja. Ezen felül az AD-hez egy vagy több, extrahepatikus szerv elégtelensége is társulhat (krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség [acute-on-chronic liver failure – ACLF]), amely

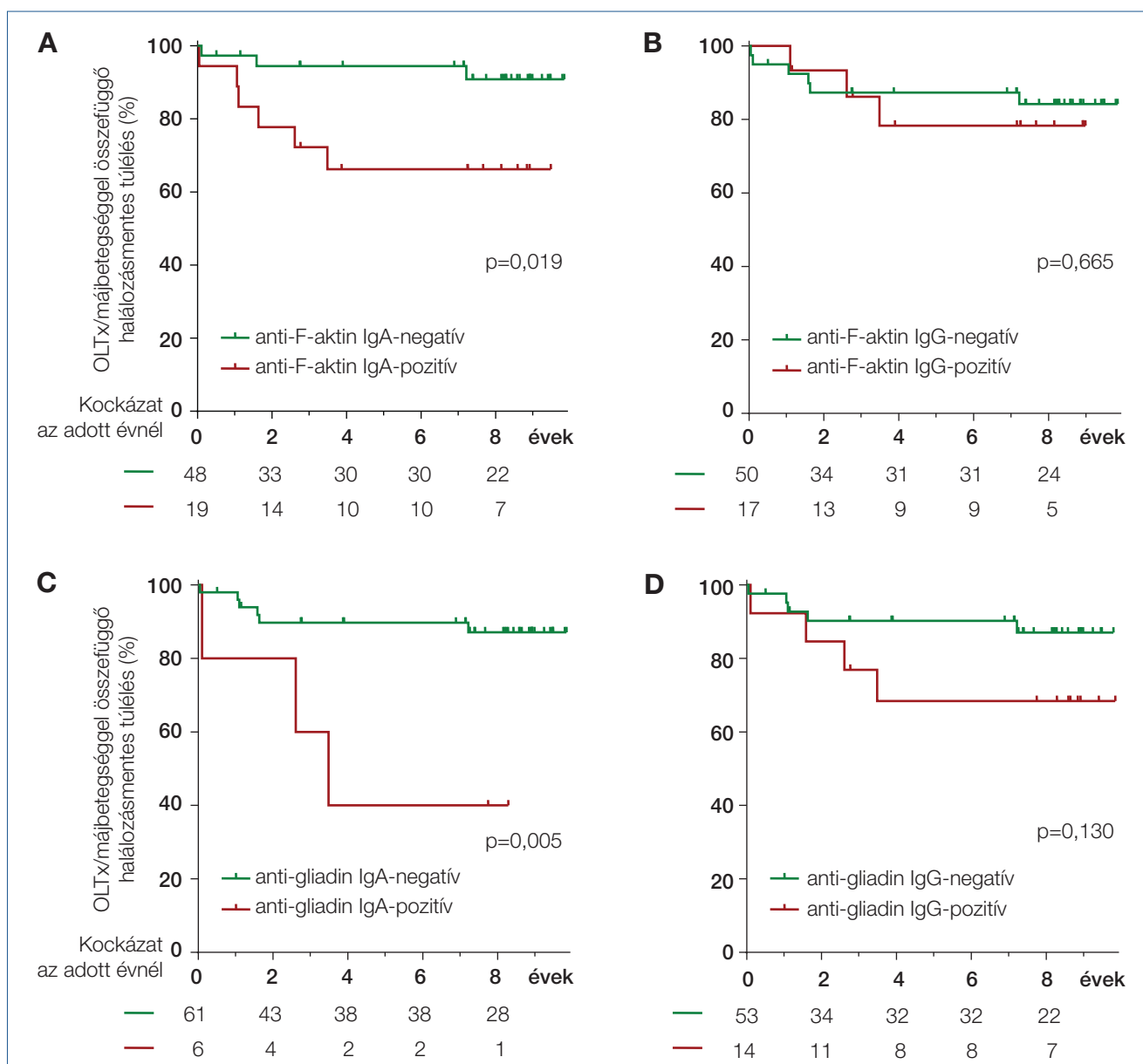
tovább rontja a májelégtelen beteg állapotát, valamint jelentősen növeli a rövidtávú halálozást (1).

A primer szklerotizáló cholangitis (PSC) egy krónikus, epepangással járó májbetegség, amelyre folyamatos, progresszív epeúti gyulladás, valamint fibrózis jellemző, és végül másodlagos cirrózishoz vezet. A betegség klinikai megjelenése és progressziója változatos, egyedüli gyógyító eljárás jelenleg a májátültetés. Eddig nem azonosítottak a progresszió sebességét megbízhatóan jelző biomarkert, következésképpen, a PSC miatt kezelt betegek rizikóbecslése nem megfelelő (2).

Az eddigi kutatási eredmények a PSC patogenezisében a bélrendszer és a máj kölcsönhatását, a gyulladt, áteresztő bél szerepét feltételezik (3, 4). A PSC-ben szenvedő betegek

### 1. ábra: Progresszív betegséglefolyás, primer szklerotizáló cholangitisben (PSC) a különböző, bélkárosodással összefüggő szerológiai antitestek jelenlétének függvényében

Az anti-F-Aktin IgA (A) vagy anti-gliadin IgA (C) pozitivitást mutató betegeknél magasabb volt a betegség-progresszió (=májátültetés szükségessége és/vagy halál) kumulatív valószínűsége, mint az antitestekre negatív betegeknél. Ezen antitestek IgG izotípusai nem mutattak összefüggést a progresszív betegséglefolyással (B, D)



fokozott immunválasszal reagálnak az intesztinális endotoxinokra, az ismételt expozíció hatására viszont tolerancia nem alakul ki (5, 6). Az elhúzódó és aktív bélgyulladás hatására károsodik a bélnyálkahártya barrier funkciója, valamint a szétváló tight junction-ök miatt a cholangiocyták különböző kémiai anyagok, például epesavak hatásának lesznek kitéve, amelyek sérülést és gyulladást okozhatnak (7).

Nemrégiben a bélnyálkahártya barrierfunkcióját megbízhatóan jelző biomarkereket azonosítottak. Egy enterocytában található citoplazmatikus fehérjéről, az intesztinális zsírsavkötő proteinről (intestinal fatty acid-binding protein [I-FABP]) igazolták, hogy gyulladás, bélhámsejtsérülés esetén a szisztémás keringésbe kerül (8). Az intracelluláris citoszkeletális aktin filamentumok ellen termelődő anti-F-aktin IgA-antitestek (AAA IgA) jelenléte szorosan összefüggött a cöliakiás betegek totális vagy szubtotális vékonybél atrófiát mutató szövettani leleteivel (9). Az antiigliadin IgA-antitestek (AGA IgA) a májcirrózisos betegekben és szignifikáns portális hipertenzióban észlelt megnövekedett intesztinális permeabilitással társultak (10). Ezen antitestek lehetséges szerepét azonban PSC-ben még nem vizsgálták.

A máj kiemelt szerepet játszik a hemosztázisban az általa termelt alvadási faktorok, prokoaguláns és antikoaguláns fehérjék révén. Májcirrózisos betegekben az észlelt megnövekedett alvadási paraméterek ellenére mégsem tapasztalható kifejezett vérzékenység, ugyanis a csökkent szintetikus kapacitás mind a pro-, mind az antikoagulánsokat érinti. Egy instabilabb egyensúly alakul ki, amely különféle provokáló tényezők, mint például endothel funkciózavar, a portális hipertenzió, a bakteriális fertőzések, veseelégtelenség (11–15) hatására könnyen elbillenhet vérzékenység vagy trombózishajlam irányába egyaránt (16–18, 19, 20).

A von Willebrand-faktor (VWF) és vele együtt a VIII. faktor szintje emelkedett cirrózisban (19, 20), utóbbinak a szintje pedig összefügg a betegség súlyosságával (21, 22). Egyes tanulmányokban szoros összefüggést találtak a magas VWF-szint, a portális hipertenzió és a mortalitás között (23, 24).

A VWF egy nagy, multimerszerkezetű fehérje, amely központi szerepet játszik a vérlemezke-adhézióban és az elsődleges hemosztázisban. A keringésben kis- (LMWM), közepes- (IMWM), illetve nagy (HMWM) molekulásúlyú multimerként van jelen, míg az endothelsejtekben és a megakariocytákban ultranagy molekulásúlyú multimer (ULMWM) is megtalálható. A HMWM tekinthető a hemosztázis szempontjából legaktívabb multimernek (25).

A VWF-multimer méretét, ezen keresztül pedig az aktivitását a VWF-hasító proteáz ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motif, member 13) szabályozza (26). Öröklött, vagy szerzett ADAMTS13 deficienciában szenvedő betegekben ultra-nagy VWF-multimer észlelhető a keringésben, mivel az enzimdefektus következtében a lebontás folyamata jelentősen lelassul. Az ADAMTS13-mat a máj stellát sejtjei termelik (27, 28), amelyek májcirrózisban aktiválódnak (29). Korábban különböző ADAMTS13 aktivitási és antigénszinteket mértek májcirrózisban szenvedő betegekben (30, 31, 19).

Az utóbbi időben előtérbe kerülő stabil és AD-cirrózis csoportosításhoz kapcsolódóan a VWF-paraméterek jellemzőire, valamint az ADAMTS13-szintekre érdemben nincs adat.

## Célkitűzések

I. Célul tűztük ki 67 felnőtt és gyermek PSC-s betegből álló, jól jellemzett, prospektíven követett kohorszban vizsgálni:

- a bél barrier-diszfunkcióját jelző szerológiai markerek (I-FABP, AAA, AGA) előfordulási gyakoriságát;
- ezen markerek összefüggésének vizsgálatát a betegség klinikai, illetve laboratóriumi jellemzőivel, valamint a PSC hosszú távú betegségfolyásával;
- a bélkárosodás markereinek összefüggését a bakteriális fertőzés markereivel és a nyálkahártya immunreakció-képességével (lipopoliszacharid kötő fehérje [LBP], endotoxin mag IgA-antigén [EndoCAB IgA], anti-OMP Plus antitest).

II. Célul tűztük ki egy 99 stabil és 54 AD-betegből álló, jól jellemzett, különböző etiológiájú cirrótikus betegcsoportban vizsgálni:

- a VWF kvantitatív paramétereit (antigén [VWF:Ag], propeptid [VWFpp] szint, kollagén kötő aktivitás [VWF:CB], risztocetin kofaktor aktivitás [VWF:RCO], multimer szerkezetét),
- az ADAMTS13 antigénszintet és aktivitást,
- a vérlemezke-adhéziót és trombingenerációt,
- az AD-események, a szisztémás gyulladás kapcsolatát a fenti paraméterekkel,
- a hemosztázis paraméterek és a szisztémás gyulladást képviselő C-reaktív protein (CRP) túlélésre való hatását.

## Módszerek

PSC-s betegekben a különböző szerológiai markerek vizsgálatához, májcirrózisos betegekben a VWF-paraméterek vizsgálatának egy részéhez, valamint az ADAMTS13 antigénszint meghatározáshoz kereskedelmi forgalomban kapható enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálatot (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay [ELISA]) használtunk a gyártó használati utasítása szerint. A VWF:RCO-t Risztocetin reagenssel határoztuk meg Chrono-Log 810-CA lumiaggregométerben. Az ADAMTS13 aktivitást Fluoreszcencia Rezonancia Energia Transzfer (FRET) analízissel állapítottuk meg. A VWF multimeranalízist *Udvardy és munkatársai* által használt módszer szerint végeztük (32). A plazma vérlemezke-adhéziós képességének méréséhez Impact-R ún. Cone and Plate Analizátort használtunk (33). A trombin generációs tesztet (TGA) Technothrombin TGA-kittel végeztük a gyártó útmutatása szerint.

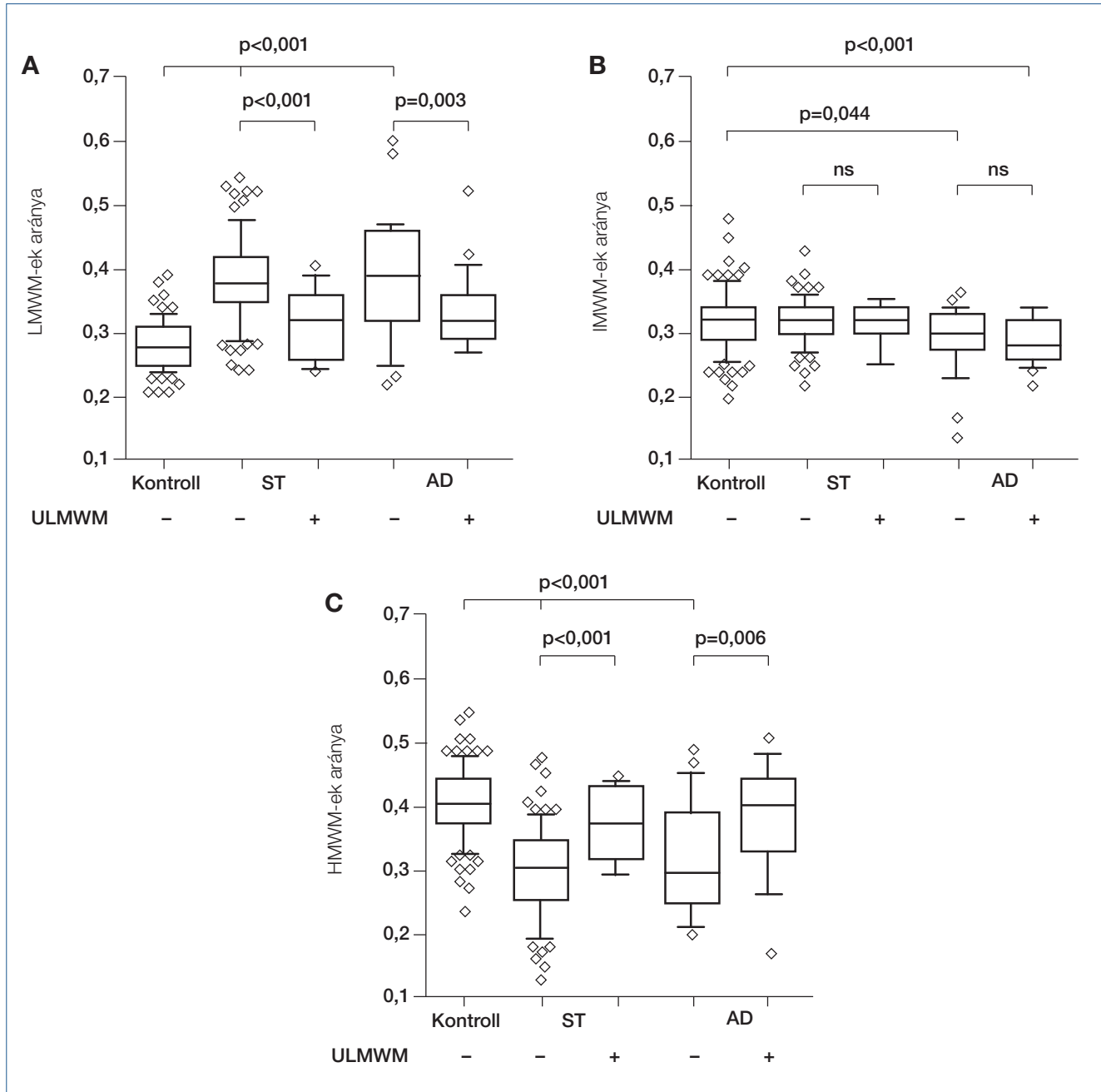
## Eredmények a PSC-s betegcsoportban

*A bél barrierfunkció biomarkerei PSC-ben és ezek összefüggése a PSC klinikai és laboratóriumi jellemzőivel*

Az AAA és AGA IgA vagy IgG-izotípus a PSC-s betegek 40,3%-ában (27/67) és 22,4%-ában (15/67) volt pozi-

## 2. ábra: A VWF-multimerek arányának változása egészséges kontrollok, stabil (ST) és akut dekompenzált (AD) betegek plazmájában

A VWF-multimer analízist SDS-agaróz elektroforezissel, majd denzitometriával végeztük. A denzitometriás görbék számítógépes elemzése során a teljes görbe alatti területből (AUC) meghatároztuk az LMWM (A), IMWM (B) és HMWM (C) relatív arányát. HMWM esetén azon területek is ide tartoznak, ahol a VWF már nem képez sávokat. Az ST- és AD-betegeket az ULMWM jelenléte vagy hiánya alapján csoportosítottuk. A vízszintes vonalak a medián, a dobozok a 25 és 75 percentilis, a függőleges vonalak az 5 és 95 percentilis értékeket jelölik. A p-értékeket Kruskal–Wallis H-tesztel számítottuk ki Dunn-féle többszörös összehasonlító post hoc analízissel.



tív. Az AAA és AGA-antitest prevalencia szignifikánsan magasabb volt, mind a colitis ulcerosus betegekhez ( $p < 0,001$ , illetve  $p = 0,042$ ), mind az egészséges kontrollokhoz ( $p < 0,001$ , illetve  $p = 0,003$ ) viszonyítva. A biokémiai laboratóriumi paraméterek értéke és a Mayo kockázati pontszám alapján IgA-izotípusú AAA jelenlétében szignifikánsan magasabb volt a súlyosabb betegség fennállása.

### A bélsérülés markereinek jelentősége a progresszív betegséglefolyás kockázatának vonatkozásában

A gyorsabb betegséglefolyás szignifikáns összefüggést mutatott a cirrózis meglétével és a magasabb Mayo kockázati pontszámmal ( $p_{\text{LogRank}} = 0,040$  és  $< 0,001$ ), a nemmel, a diagnóziskori életkorral, a betegség lokalizációjával vagy egyidejűleg fennálló IBD-vel azonban nem. Az AAA



és AGA IgA-izotípus pozitivitása ( $p_{\text{LogRank}}=0,019$  és  $0,005$ ) előrevetítette a májátültetést és/vagy a májjal összefüggő halálózást (1. ábra), ezen antitestek IgG-izotípusa ( $p_{\text{LogRank}}=0,665$  és  $0,130$ ) viszont nem. Az AAA és az AGA IgA a cirrózis meglétéhez való igazítást követően is a betegségprogresszió szignifikáns prediktora maradt (HR:  $5,15$  [ $1,27-20,86$ ],  $p=0,022$  és  $5,07$  [ $1,25-20,54$ ],  $p=0,023$ ).

### A bakteriális transzlokáció és enterocytakárosodás markereinek szerepe a progresszív betegségfolyás kockázatának vonatkozásában

Azon betegeknek, akiknél AAA IgA-pozitivitás volt kimutatható, szignifikánsan magasabb EndoCAB IgA-titerük ( $p<0,001$ ) volt, gyakoribb volt az anti-OMP Plus IgA-antitest előfordulása ( $p=0,012$ ), és szignifikánsan magasabb az enterocytakárosodás marker I-FABP-szintje is ( $p=0,011$ ).

## Eredmények a májcirrózisos betegcsoportban

### VWF:Ag és funkcionális aktivitási szintjei

Cirrózisban a VWF:Ag, VWF:RCo-szint és a VWF:CB-aktivitás magasabb volt az egészséges kontrollokhöz viszonyítva. Az AD-betegeknek az ST-betegekhez képest még magasabb értékei voltak (VWF:Ag:  $p=0,003$ ; VWF:RCo:  $p=0,035$ , VWF:CB:  $p=0,001$ ).

### VWF-multimer analízis

A VWF-multimer analízis során ULMWM jelenléte 39 (25,5%) cirrótikus betegben volt kimutatható. A betegek többsége az AD-csoportban volt (25/54, 46,3%), míg 14/99 (14%) a ST-csoportban.

Az LMWM-ek aránya (2. A ábra) ST- és AD-betegekben az ULMWM jelenlététől függetlenül magasabb volt a kontrollokhöz képest, ULMWM-el rendelkező betegekben viszont csökkenést mutatott.

ULMWM jelenlétében mind ST-, mind AD-betegekben a HMWM-ek aránya magasabb volt és a kontrollcsoportéhoz hasonló lett (2. C ábra).

### ADAMTS13 aktivitás és antigénszintek

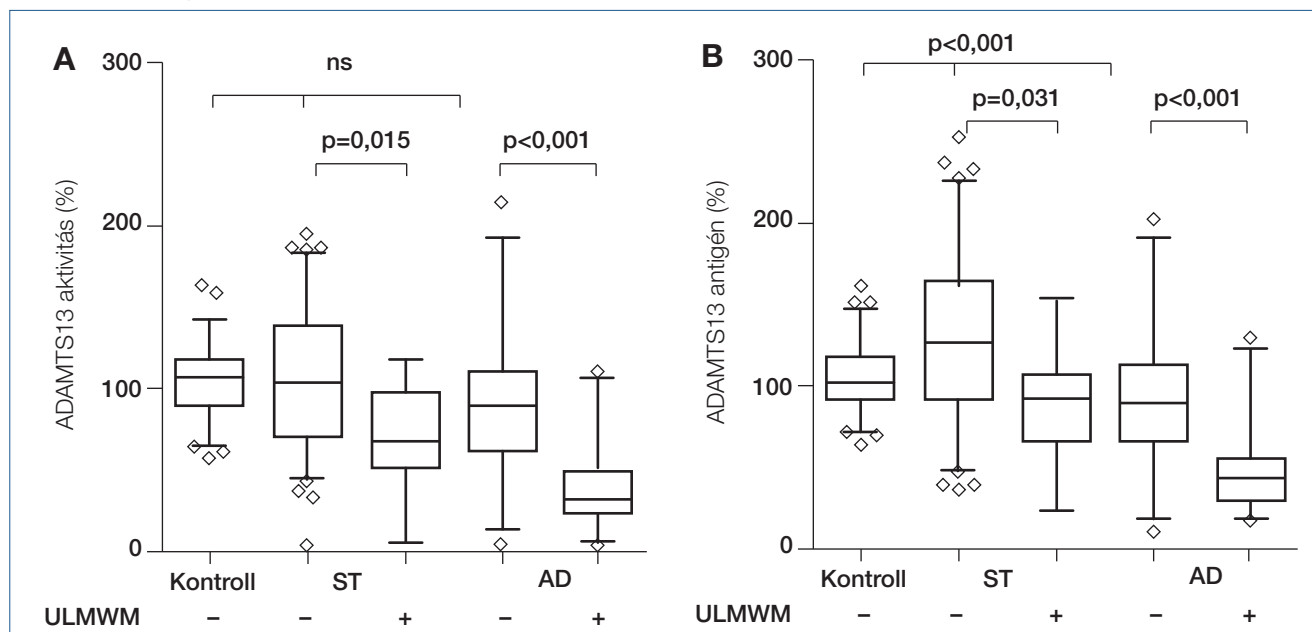
AD-betegekben mind az ADAMTS13-aktivitás, mind az antigénszint alacsonyabb volt a stabil cirrótisos betegekhez és az egészséges kontrollegyenekhez viszonyítva ( $p<0,001$  mindkét esetben).

Az ULMWM-mel rendelkező betegekben az ADAMTS13 aktivitási szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontrollokhöz és az ULMWM-mel nem rendelkező betegekhez képest. Az antigénszintek mindkét ULMWM-mel rendelkező csoportban szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint azon betegekben, akiknél nem volt észlelhető ULMWM (3. ábra). Az 50%-nál alacsonyabb ADAMTS13-aktivitással (ROC-analízissel és Youden-index-szel számítva) rendelkező betegeknek magasabb CRP-szintjük volt, mint az 50%-nál magasabb ADAMTS13-szinttel rendelkezőknek ( $p=0,048$ ). Ezzel összhangban, az ULMWM-mel rendelkező AD-betegek CRP-szintje magasabb volt, mint az ULMWM-mel nem rendelkezőknek ( $p=0,078$ ).

Vérlemezke-adhéziós teszt során kimutattuk, hogy az ULMWM-mel rendelkező AD-betegek plazmája a normál vérlemezkek adhézióját kifejezetten fokozta. Trombingenerációs teszt során a csúcs trombinkoncentráció a kontrollokhöz viszonyítva mindkét cirrótikus csoportban emelkedett volt.

### 3. ábra: Egészséges kontrollok, stabil (ST) és akutan dekompenzált (AD) betegek plazmájában mért ADAMTS13 aktivitás (A) és antigénszintek (B), az ULMWM jelenléte szerint csoportosítva

Az ADAMTS13-aktivitást és antigénszinteket a poolozott normál plazmával kapott eredmények százalékában fejeztük ki. A vízszintes vonalak a medián, a dobozok a 25 és 75 percentilis, a függőleges vonalak az 5 és 95 percentilis értékeket jelölik. A p-értékeket Kruskal-Wallis H-tesztel számítottuk ki Dunn-féle többszörös összehasonlító post hoc analízissel.



#### A VWF:CB, ADAMTS13-aktivitás és a CRP-szint túléléssel való összefüggése

Az ST-betegcsoportban 99 beteg közül 4, míg az AD-csoportban 54 beteg közül 17 hunyt el. Statisztikai számításaink szerint a 245%-nál nagyobb VWF:CB-aktivitása, vagy 50%-nál kisebb ADAMTS13-aktivitása, vagy a 10 mg/l-nél nagyobb CRP-szinttel rendelkező betegeknek szignifikánsan rosszabb volt a 6 hónapos túlélése (4. ábra).

### Megbeszélés

Munkánk során krónikus májbetegekben vizsgáltunk olyan különböző laborparamétereket, szerológiai markereket, amelyek a későbbiekben alkalmasak lehetnek a betegségprogresszió előrejelzésére.

PSC-s betegeink negyede mutatott AAA-pozitivitást, ami szignifikánsan magasabb volt az UC-s betegekhez és az

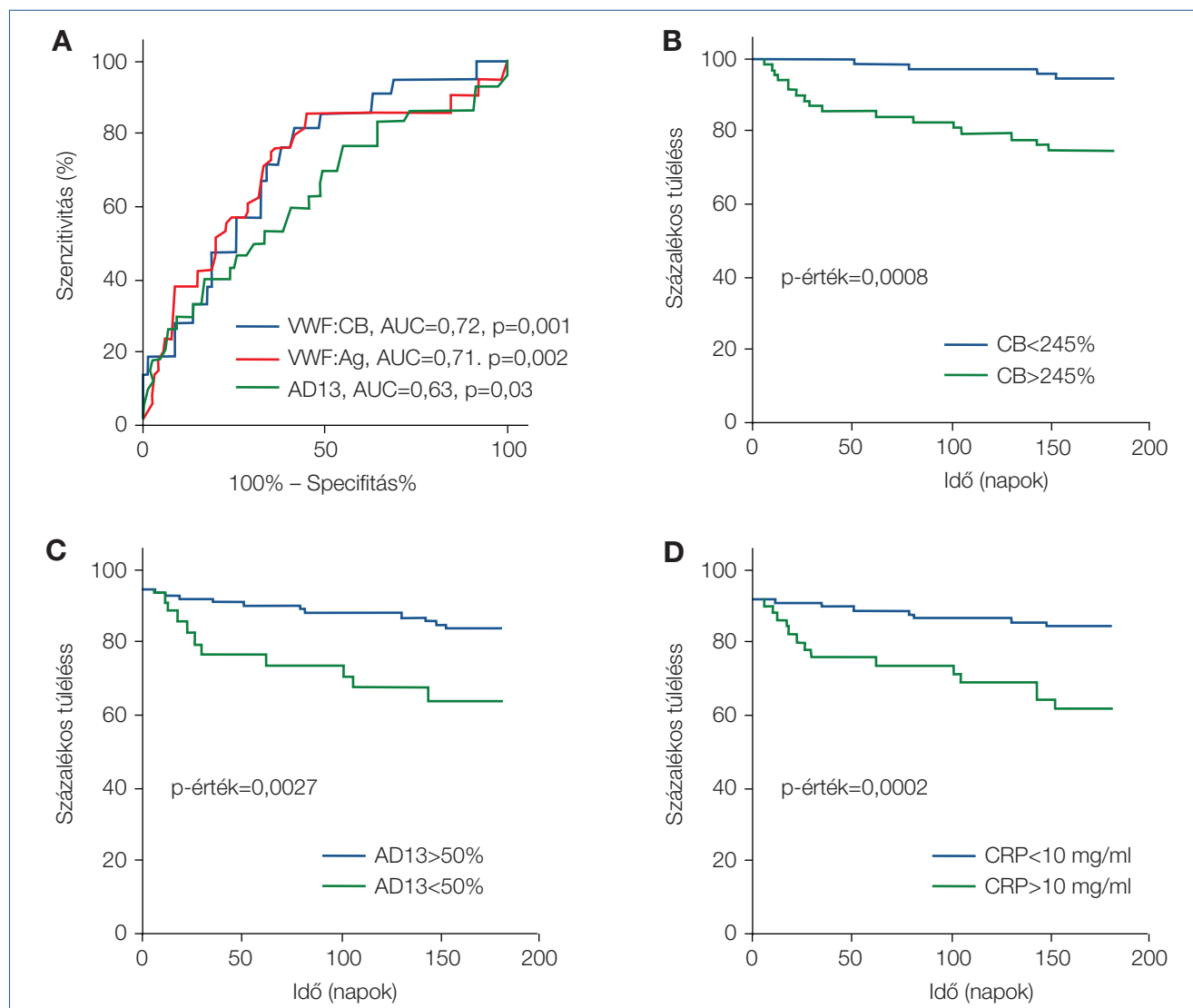
egészséges kontrollokhoz képest. Megfigyeléseink szerint az IgA-típusú AAA jelenléte súlyosabb betegséget jelzett a kiinduláskor, valamint gyorsabb volt a betegségfolyás a követési idő alatt.

Annak mechanizmusa továbbra sem tisztázott, hogy az F-aktinnal szembeni immuntolerancia károsodása hogyan függ össze a fokozott májfibrózis kialakulásával, és így a betegségprogresszióval. Tanulmányunkban az AAA IgA-pozitivitást mutató betegek fokozott nyálkahártya immunválaszt mutattak a mikrobiális antigénekre (Endo-Cab IgA) és a bakteriális proteinekre (anti-OMP Plus IgA). Ez az immunválasz, viszont úgy tűnik, csak a bélnyálkahártyára korlátozódik.

Az AGA előfordulása szignifikánsan magasabb volt a PSC-ben szenvedő betegekben az UC-s betegekhez, illetve az egészséges kontrollegyenekhez viszonyítva. Összefüggést találtunk az IgA-típusú AGA és a felgyorsult betegségprogresszió között, azonban a pozitív ese-

#### 4. ábra: A cirrózisos betegek túlélése

A 6 hónapos túlélés becslésére vonatkozó „Receiver Operating Characteristics” (ROC) görbék a VWF:Ag, a VWF:CB és az ADAMTS13-aktivitás esetén, a legjobbnak a VWF:CB AUC-görbét mutatva (A). A Kaplan–Meier görbék szerint magasabb a 6 hónapos túlélés <245% VWF:CB (B), >50% ADAMTS13-aktivitás (C) vagy <10 mg/l CRP-szint esetén (D).



tek alacsony száma miatt ezen eredményeket körültekintéssel kell értelmezni.

Májcirrózisos betegcsoportunk vizsgálata során a VWF-multimer szerkezetében két szignifikáns, minőségi változást észleltünk. Egyrészt, a cirrótikus betegek döntő többségében, ahol ULMWM nem volt jelen, az LMWM-ek relatív aránya növekedett, míg a hemosztázis szempontjából legaktívabb HMWM aránya csökkent, azaz, a HMWM-től a LMWM-ek irányába történő arányeltolódás volt megfigyelhető. Másrészt, az AD-betegek közel 50%-ában, ahol ULMWM volt kimutatható, a különböző molekulásúlyú multimerek aránya is közel az élettanihoz tért vissza. Továbbá, ezen betegcsoportban alacsonyabb ADAMTS13-aktivitást és antigénszintet is mértünk, míg azon betegekben, akiknél ULMWM nem volt kimutatható, az ADAMTS13-szintek a kontrollcsoportéhoz hasonlóak voltak.

Korábban több tanulmányban is leírták, hogy a fertőzések, valamint a szisztémás gyulladás feltételezhetően protrombotikus hajlamot okoznak cirrótikus betegekben (34, 35, 36–38). Megfigyeléseink és az elvégzett vérelemzés-adhéziós kísérlet alapján mi is hasonló következtetésre jutottunk. Azt feltételezzük, hogy előrehaladott cirrótikus betegekben, akut dekompenzációban a gyulladásos citokinek gátolják a máj stellát sejtjeinek ADAMTS13-termelését (39) és az alacsony ADAMTS13-szint következtében jelennek

meg az ULMWM-ek. Tehát, a szisztémás gyulladás és a vér-alvadási rendszer együttes aktivációja szerepet játszhat a betegségprogresszióban, ez pedig felveti a trombozissprofilaxis szükségességét ezen betegekben.

## Következtetések

Összefoglalva, arról számoltunk be, hogy az F-aktin elleni antitestek gyakoriak PSC-s betegekben. Ezen antitest IgA izotípusának jelenléte összefüggött a nyálkahártya különböző mikrobiális antigénekre és enterocyták károsodás jelenlétére adott fokozott immunválaszával. Továbbá, az AAA IgA azonosította a betegek azon alcsoportját, akiknél a felgyorsult betegségprogresszió fokozott kockázata áll fenn. Ezen eredmények további bizonyítékkal szolgálnak a bél-máj kölcsönhatás fontosságára PSC-ben.

Elsőként bizonyítottuk, hogy a korábbi adatokkal ellentétben a VWF:CB is arányosan emelkedik előrehaladott májcirrózisban, valamint a túlélés vonatkozásában hasznos marker lehet. Továbbá sikerült kimutatnunk, hogy az LMWM aránya szignifikánsan emelkedett stabil cirrótikus betegekben. Ezen kívül, a legsúlyosabb cirrótikus betegcsoportban, AD-ben szignifikánsan csökkent ADAMTS13-aktivitást találtunk, ULMWM jelenlétével együtt, amelyek a trombotikus mikroangiopátiák jelzői, és közreműködhetnek a betegség rosszabbodásában.

## A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Palyu E, Harsfalvi J, Tornai T, Papp M, Udvardy M, Szekeres-Csiki K, Paki L, Vanhoorelbeke K, Feys HB, Deckmyn H, Tornai I. Major Changes of von Willebrand Factor Multimer Distribution in Cirrhotic Patients with Stable Disease or Acute Decompensation. *Thromb Haemost* 2018 Aug; 118(8): 1397–1408.

2. Tornai T, Palyu E, Vitalis Z, Tornai I, Tornai D, Antal-Szalmas P, Norman GL, Shums Z, Veres G, Dezsöfi A, Par G, Par A, Orosz P, Szalay F, Lakatos PL, Papp M. Gut barrier failure biomarkers are associated with poor disease outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2017 Aug 7; 23(29): 5412–5421.

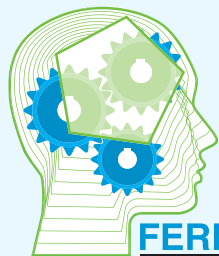
## További irodalom

- Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1426–37, 1437.e1–9.
- Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375(12): 1161–70.
- Lichtman SN, et al. Hepatic injury associated with small bowel bacterial overgrowth in rats is prevented by metronidazole and tetracycline. *Gastroenterology* 1991; 100(2): 513–9.
- Yamada S, et al. Small duct cholangitis induced by N-formyl L-methionine L-leucine L-tyrosine in rats. *J Gastroenterol* 1994; 29(5): 631–6.
- Medvedev AE, et al. Tolerance to microbial TLR ligands: molecular mechanisms and relevance to disease. *J Endotoxin Res* 2006; 12(3): 133–50.
- Mueller T, et al. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver Int* 2011; 31(10): 1574–88.
- Eaton JE, et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013; 145(3): 521–36.
- Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22(2): 152–60.
- Schirru E, et al. Anti-actin IgA antibodies identify celiac disease patients with a Marsh 3 intestinal damage among subjects with moderate anti-TG2 levels. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 630463.
- Reiberger T, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58(5): 911–21.
- Caldwell SH, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006; 44(4): 1039–46.
- de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53(4): 762–8.
- Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362(9): 823–32.

- Montalto P, et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002; 37(4): 463–70.
- Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999; 94(8): 2569–74.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365(2): 147–56.
- Lisman T, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2017; 1(2): 150–161.
- Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis. *Curr Opin Hematol* 2015; 22(5): 406–12.
- Lisman T, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44(1): 53–61.
- Tripodi A, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137(6): 2105–11.
- Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41(5): 462–7.
- Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116(6): 878–85.
- La Mura V, et al. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut* 2011; 60(8): 1133–8.
- Ferlitsch M, et al. von Willebrand factor as new noninvasive predictor of portal hypertension, decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56(4): 1439–47.
- Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25(3): 206–16.
- Fujikawa K, et al. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001; 98(6): 1662–6.

További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.olo.hu](http://www.gastronews.olo.hu) oldalon.





# A gyulladásos bélbetegségek étrendjének és táplálás-terápiájának aktualitásai

■ Dakó Sarolta<sup>1</sup>, Molnár Andrea PhD<sup>2</sup>, Pálfi Erzsébet PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Nutricia Advanced Medical Nutrition, Numil Kft., Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, Alkalmazott Egészségtudományi Intézet, Dietetikai és Táplálkozás-tudományi Tanszék, Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége, Budapest

Correspondence: dako.sarolta@med.semmelweis-univ.hu

A gyulladásos bélbetegségek (colitis ulcerosa, Crohn-betegség) kialakulásának oka még nem ismert. Ugyanakkor a táplálkozás- és táplálásterápia szerepe a betegség kezelésében már bizonyított. A helyesen kialakított étrend a tünetek csökkentésével és a jobb tápláltsági állapot elérésével javítja a betegek életminőségét. Számos divatdiéta és gyógyító étrend próbálja megtevesztetni az elkeseredett betegeket, amelyek sokszor azon túl, hogy nem hatékonyak, egészségügyi kockázatokat is magukban hordozhatnak. A probiotikumok jótékony hatását colitis ulcerosában tudományos vizsgálatokkal sikerült alátámasztani (1). Az Európai Mesterséges Táplálási Társaság szakmai irányelve segít a szakembereknek az evidenciaalapú kezelés kialakításában.

KULCSSZAVAK: gyulladásos bélbetegség, táplálásterápia, étrendi ajánlások, mikrobiom, probiotikumok

## Updates of the Nutrition and Nutrition Therapy in Inflammatory Bowel Disease

The cause of inflammatory bowel disease (ulcerative colitis, Crohn's disease) is not known yet. However, the role of diet and nutrition therapy in the treatment of the disease has been confirmed. Properly designed diets improve patient quality of life by reducing symptoms and reaching a better nutritional status. Many fashion and diets try to deceive the desperate patients, which not being effective can even also carry health risks. The beneficial effects of probiotics in ulcerative colitis have been supported by scientific studies (1). The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism's guideline helps professionals in shaping evidence-based treatment.

KEYWORDS: Inflammatory Bowel Disease, Nutrition Therapy, Dietary recommendations, Microbiom, Probiotics

## Bevezetés

A gyulladásos bélbetegségek (IBD, elsősorban a Crohn-betegség és colitis ulcerosa), növekvő előfordulási aránya világszerte jelentkező probléma. Az IBD és a táplálkozás kapcsolata a megelőzés és/vagy a kezelés során a szakembereket és az érintetteket egyaránt foglalkoztatja. Mivel sokszor egymásnak ellentmondó eredményekkel találkozhatunk, az Európai Mesterséges Táplálási Társaság (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) kiadott egy IBD táplálásterápiájára vonatkozó szakmai irányelvet, amelynek célja, hogy összefoglalja a gyulladásos bélbetegégek táplálásterápiájával kapcsolatban rendelkezésre álló evidenciákat, illetve a szakértők véleményével kiegészítve ajánlásul szolgáljon a szakemberek számára (1).

## A gyulladásos bélbetegégek táplálásterápiája a 2017-es ESPEN szakmai ajánlása alapján

Étrendünk összetétele hatással lehet a bélflórára, ami a diszbiózist (=a kommenzális, egészséges bélflóra megváltozása többnyire külső tényezők hatására) és a nyálkahártya károsodását okozhatja, növelheti a bél permeabilitását, illetve a káros mikrobioták elszaporodását (2). A guideline szerzői omega-3 zsírsavakban, gyümölcsökben és zöldségekben gazdag, alacsony omega-6 zsírsavtartalmú étrendet ajánlanak, mivel a vizsgálatok alapján a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa kialakulásának alacsony kockázatával jár együtt. Szintén erős konszenzus született arra vonatkozóan, hogy a szoptatás ajánlott, mert optimális táplálék a csecsemők számára, és csökkenti az IBD kialakulásának kockázatát (3).

Minden esetben törekedni kell a kiegyensúlyozott étrend megvalósítására, és a felszívódási zavarokhoz igazodva minél tökéletesebb tápanyagellátás biztosítására. Az alultápláltság, a makro- és mikrotápanyagok hiánya, illetve a hiányállapotok miatt kialakuló kórképek (pl. anémia, osteoporosis) előfordulása gyakori IBD-ben, kiváltképp a vékonybél-érintettségéből adódóan Crohn-betegségben. A hiányállapotok okai különbözőek lehetnek pl. túlzott étrendi korlátozás, felszívódási zavarok, gyakori sebészeti beavatkozások vagy egyes kezelések pl. kortikoszteroid terápia. Tartós kortikoszteroid kezelésben részesülő gyul-

ladásos bélbetegégek körében végzett vizsgálatok adatai szerint az osteopenia előfordulása 51-77%-os, míg az osteoporosisé 17-28%. Ezért esetükben indokolt a napi kalciumbevitel növelése étrendi úton, vagy amennyiben ez nem elég, a kalcium orális pótlása (4). Mivel az egyes tápanyagok abszorpciója a béltraktus különböző részén történik, a felszívódási zavarok a betegség lokalizációjának függvényében alakulnak ki, pl. B<sub>12</sub>-vitamin-hiány terminális ileum-érintettségénél, míg kalcium- és vasszívódási zavar proximális vékonybél (jejunum) érintettségénél alakul ki. Az ESPEN-irányelv is hangsúlyozza, hogy rendszeres időközönként ellenőrizni kell a mikrotápanyag-ellátottságot, és gondoskodni kell a hiányállapotok megszüntetéséről (3).

Mint minden autoimmun betegség esetén, az IBD-betegégek körében is nagy az érdeklődés a különböző divatdiéták és gyógyító étrendek iránt, pl. specifikus szénhidrát diéta (SCD), paleolit diéta, gluténmentes étrend, alacsony FODMAP-tartalmú diéta. Azonban a tudomány jelenlegi állásfoglalása szerint nincs olyan „IBD-diéta”, amely általánosan hatásos, ezért ajánlott lenne a remisszió elősegítésére az aktív betegségben szenvedő pácienseknél. A kizárólag tápszerekkel való táplálást, az ún. exkluzív enterális táplálást (EEN) Crohn-betegségben szenvedő gyermekek esetén gyakran alkalmazzák elsővonalbeli terápiaként, mivel hatásossága megegyezik a kortikoszteroid kezeléssel, nyálkahártya-gyógyulás szempontjából pedig felülmúlja azt. Az EEN további nagy előnye, hogy elkerülhetők a kortikoszteroid kezelés mellékhatásai (5). Felnőttekkel végzett kutatások is napvilágot láttak, de még nem sikerült bizonyítani hatékonyságát. Egy felnőtt Crohn-betegégek körében végzett randomizált, kontrollált vizsgálatokat magába foglaló metaanalízis során a remisszió indukálásában az EEN-t kevésbé találták hatékonynak, mint a kortikoszteroid terápiát (6). Kísérleteznek a részleges enterális táplálással (PEN), amely könnyebb betarthatósága jobb diéta adherenciát eredményez, így – egyes kutatások szerint – akár felnőttek esetében is EEN-hez hasonló remissziós arányt lehet vele elérni (7).

Általánosságban elmondható, hogy a remisszió során nem szükséges speciális étrendet követni, a túlzott és felesleges megszorítások hiányállapotokat eredményezhetnek. Speciális diétát igényelnek azok a betegek, akiknek szűkületük van, mert nekik még a remisszió idejében

### 1. ábra: Betegedukációt támogató információk – étrendi ajánlások gyulladásos bélbetegségek (IBD) esetén

Javasolt	Kerülendő
<ul style="list-style-type: none"> <li>Többszöri, egyszerre kis étkezés.</li> <li>Omega-3 zsírsav bevitelének növelése, pld. tengeri halak, lenmagolaj.</li> <li>Vízben oldódó rostokban gazdag étrend pl. alma, sárgarépa, zabpehely rendszeres fogyasztása.</li> <li>Bő folyadékfogyasztás, naponta kb. 2 liter.</li> <li>Egyéni toleranciához igazított étrend, melynek összeállításához kérje dietetikus segítségét!</li> <li>Colitis ulcerosa vagy pouchitis esetén szükség szerint ajánlott probiotikumok fogyasztása.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Divatdiéták, gyógyító étrendek követése!</li> <li>Túlzott, felesleges étrendi korlátozások pld. tejtermékek indokolatlan mellőzése!</li> <li>Olajos magvak, aprómagvas gyümölcsök (pl. eper, málna, ribizli) fogyasztása!</li> <li>Zsíros ételek, bő zsiradékban sült ételek fogyasztása!</li> <li>Csípős fűszerek használata!</li> <li>Alkoholfogyasztás!</li> </ul>

is alacsony rosttartalmú étrendet szükséges tartaniuk, mindaddig, amíg műtéti úton el nem távolítják a beszűkült bélszakaszt. Azonban az ételekkel szemben mutatott egyéni tolerancia változó lehet, ezért mindig ehhez kell igazítani az étrendet. Leggyakrabban a teljes kiőrlésű termékeket, olajos magvakat, aprómagvas gyümölcsöket (pl. eper, ribizli), puffasztó zöldségeket (pl. hüvelyesek, káposztafélék), tejet és tejtermékeket, bő zsiradékban sültet, csípős fűszereket és az alkoholt tolerálják rosszul a betegek (8, 9) (1. táblázat). Minden remisszióban lévő páciensnek szüksége lenne dietetikai tanácsadásra az egyénre szabott étrend kialakítása, az alultápláltság, makro- és mikrotápanyag-hiányok elkerülése érdekében. Sajnos jelenleg hazánkban ez nem valósul meg kellőképpen, részben az ideálisnál kevesebb klinikai dietetikusi státusz, részben az orvos-dietetikus teammunka hiánya miatt. Az információhiányban szenvedő betegek az interneten tájékozódva pedig az álszakemberek csapdájába esve csodadiétákba kezdenek, amelyek akár egészségügyi kockázatokkal is járhatnak.

## Az IBD és a mikrobiom kapcsolata

A gyulladáshoz vezető bélbetegségek és a mikrobiom kapcsolata egy sokat vitatott, megosztó téma a szakemberek között. Az IBD kialakulásának oka mai napig ismeretlen, de feltételezések szerint alapja egy hibás immunválasz, amely genetikailag fogékony egyénekben alakul ki, a bélflóra idézi elő és tartja fent. A bélflóra patogenezisében betöltött szerepét támasztja alá az IBD-s betegekben is megjelenő diszbiózis, amely már az újonnan igazolt, terápia naív gyermek IBD-betegekben is megfigyelhető (10). A bélflóra helyreállítását és az optimális gasztrointesztinális mikrobapopuláció fenntartását célozzák meg a probiotikumok, amelyek hatékonysága már ismert egyes megbetegedések esetén, pl. antibiotikum-terápiával összefüggő hasmenés, *Clostridium difficile*-infekció (1). Az IBD-betegek körében végzett vizsgálatokban a pro-

biotikumok Crohn-betegeknél hatástalannak bizonyultak, de alkalmazásuk hasznos lehet colitis ulcerosában a remisszió indukciójában és fenntartásában, valamint pouchitis esetén (VSL#3) (11). Az ESPEN-irányelvben is megjelenik a probiotikumok kérdésköre, ahol felhívják a figyelmet arra is, hogy az sem mindegy, melyik probiotikumot használjuk (1). *Escherichia coli* Nissle 1917 és egyes probiotikus hatású baktériumokkal végzett terápia hatását sikerült tudományos eredményekkel alátámasztani. Az eddig rendelkezésünkre álló evidenciák alapján alkalmazhatóak enyhe vagy közepesen súlyos colitis ulcerosában a remisszió indukálására. Továbbá egyes probiotikus keverékek jól alkalmazhatók pouch esetén vagy pouchitis megelőzésére is. A metaanalízisek – a kevés adat ellenére – azt sugallják, hogy a remisszió fenntartásában egyes probiotikus keverékek hatékonysága megegyezik az enyhe és közepesen súlyos colitis ulcerosában alapkezelésnek számító 5-aminoszalicilsav (5-ASA) készítményekkel (12). Érdemes hozzátenni, hogy a megfelelő étrendi módosítások nélkül valószínűleg a probiotikus kúrák hatékonysága is korlátozott lenne.

## Következtetések

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a gyulladáshoz vezető bélbetegségek, a táplálkozás és a mikrobiom kapcsolata a számos kutatás ellenére még mindig egy tisztázatlan terület. Az ESPEN-irányelv a jelenleg rendelkezésünkre álló evidenciák összefoglalásával segít abban, hogy minél hatékonyabban építsük fel a betegek táplálásterápiáját. A különböző csodadiéták helyett a kiegyensúlyozott étrendhez minél jobban közelítő, az egyéni toleranciát és a fennálló tüneteket, hiányállapotokat figyelembe vevő, személyre szabott diéta segít a betegeknek a tünetek csökkentésében, a kedvezőbb tápláltsági állapot elérésében, ezáltal a jobb életminőség elérésében. Colitis ulcerosában az étrend, illetve a kezelés hasznos kiegészítői lehetnek a probiotikumok (1).

## Irodalom

1. Dakó S, Dakó E, Pálfi E. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek táplálásterápiájáról szóló 2017-es ESPEN-irányelv összefoglalója. Új Diéta 2018; 5: 28–30.
2. Basson A. Nutrition management in the adult patient with Crohn's disease. S Afr J Clin Nutr 2012; 25(4): 164–172.
3. Forbes A, Escher J, Hebutterne X, et al. ESPEN guidelines on clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clinical Nutrition 2017; 36: 321–347. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.027>.
4. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, et al. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: Therapeutic approaches. Clinical Nutrition 2013; 32: 904–910.
5. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis 2014; 8: 1179–1207. DOI:10.1016/j.crohns.2014.04.005
6. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007. DOI:10.1002/14651858.CD000542.pub2

7. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, et al. Partial Enteral Nutrition with a Crohn's Disease Exclusion Diet Is Effective for Induction of Remission in Children and Young Adults with Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis 2014; 20: 1353–1360. DOI 10.1097/MIB.0000000000000110
8. Lelovics Zs, Fekete K, Tátrai L, et al. Fekélyes vastagbélgyulladásban szenvedő betegek táplálkozási szokásai. Új Diéta 2007. Hozzáférhető: <http://www.ujdieta.hu/index1ede.html?content=678>
9. Fekete K, Szigeti N, Lelovics Zs, et al. Crohn-betegek táplálkozási szokásai. Új Diéta, 2008. Hozzáférhető: <http://www.ujdieta.hu/indexe198.html?content=752>
10. Molnár T. A gyulladáshoz vezető (bél)betegségek és a mikrobiom a gasztroenterológus szemével. [Power Point előadás] Magyar Mesterséges Táplálási Társaság 2017. évi Kongresszusa, Mátraháza.
11. Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: the established and the new. World J Gastroenterol 2016; 22(7): 2179–2194. DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2179
12. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, et al. P622 Efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis 2017; 11(suppl 1): S398–S399. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx002.746





Alkalmazza közepes/súlyos aktivitású **Colitis ulcerosában** vagy **Crohn-betegségben**.

# Az ENTYVIOVAL kezdődött...

Az Entyvio új távlatokat nyit meg az Ön **IBD** betegek számára.

Az Entyvio ezidáig az egyetlen **bélszelektív** biológiai terápiás készítmény,<sup>1-3</sup> amely **hosszantartó remissziót** nyújt<sup>1,4-7</sup> **kedvező biztonságossági** profil mellett.<sup>1,8</sup>

**Entyvio**  
vedolizumab **KEZDŐDJÖN A VÁLTOZÁS**



## Entyvio (EU/1/14/923/001)

300 mg vedolizumab injekciós üvegenként (feloldás után 60 mg/ml).

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos "alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet ([www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/](http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/)) vagy az Európai Gyógyszerügynökség ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) honlapokon. Elérési útvonalak: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu); Információ; Gyógyszer-neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); Find medicine; Human medicine; termék kezdőbetűjére való keresés/a lenyíló listában a termék brand kiválasztása/Product Information fül megnyitása/Language: magyar/GO.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője:** Takeda Pharma Kft., 1138 Budapest, Népfürdő u. 22. Magyarország  
Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2019. február 20.

Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu) honlapon található információkat. Elérési útvonal: [http://neak.gov.hu/felso\\_menu/szakmai\\_oldalak/gyogyszer\\_segedeszkoz\\_gyogyfurd\\_o\\_tamogatas/egeszsegugyi\\_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges\\_PUPHA.html](http://neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurd_o_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html)

**Irodalomjegyzék:** 1. Entyvio (vedolizumab) alkalmazási előírás EU/1/14/923/001 2. Soler D, Chapman, T Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha_4\beta_7$  integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330(3):864–875. 3. Gilroy L & Allen PB. Is there a role for vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease? Clin Exp Gastroenterol. 2014;7:163–172.

4. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699–710. 5. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(2):229–239.e5. 6. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction

and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711–721. 7. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naive to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(1):97–106. 8. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2017;66(5):839–851.

A dokumentum lezárásának ideje: 2019. április 22.



[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entyvio-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_hu.pdf)



Takeda Pharma Kft. / 1138 Budapest,  
Népfürdő u. 22. / Magyarország  
T: +36-1-270-7030 / F: +36-1-239-0968  
[www.takedahungary.hu](http://www.takedahungary.hu)

# Biológiai terápiákat összehasonlító vizsgálatok IBD-ben

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 61. Nagygyűlésén dr. Palatka Károly (egyetemi docens, Debreceni Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika) és Dr. Molnár Tamás (egyetemi tanár, Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika) adott nekünk interjút. A gyulladásos bélbetegségekben alkalmazott biológiai terápiák összehasonlító vizsgálatairól, ezek jelentőségéről, illetve a Varsity-vizsgálat eredményeiről kérdeztük őket.

## Dr. Palatka Károly

*Miért fontosak az összehasonlító vizsgálatok IBD-ben?*

Abban a szerencsés helyzetben vagyunk, hogy most már több kezelési lehetőség áll rendelkezésre. Mindegyik bizonyította az alapvizsgálatok során, hogy hatékony és biztonságos, így sokkal nagyobb felelősség hárul a kezelőorvosra, hogy mit válasszon. Van egyfajta szabadság, de a szabadság mindig felelősséggel jár, hogy mi az adott esetben, adott betegnél a legmegfelelőbb kezelés. Ilyen esetekben az összehasonlítás rendkívül fontos.

*Eddig milyen lehetőségeink voltak a biológiai terápiák hatékonyságának megítélésére?*

Mindaddig, amíg nem álltak rendelkezésre az ún. head-to-head, tehát a direkt összehasonlító vizsgálatok, addig a korábbi alapvizsgálatok eredményeit használtuk fel, illetve ún. metaanalíziseket végeztek azoknak az eredményeknek a figyelembevételével, azoknak az összehasonlításával, korrigálásával, amelyek rendelkezésre álltak. Van egy másik lehetőség, az ún. real-life vizsgálatok. Ezek azok a vizsgálati adatok, amelyek a valós élet körülményei között születnek: nyilvánvalóan szintén alapos elemzést, korrekciót igényelnek ahhoz, hogy érdemben, a napi gyakorlatban, megfelelő következtetéseket tudjunk levonni.

*Mik a limitációi ezeknek a vizsgálatoknak: a network-metaanalíziseknek, illetve a real-world vizsgálatoknak?*

Nagyon nehéz összehasonlítani olyan vizsgálatokat, amelyek körülményeikben és a tervezésben eltérnek. Más körülmények között születtek, másra helyezték a hangsúlyt, más volt a betegek beválasztása, a betegek összetétele. Másként voltak megfogalmazva az elérendő célok. Éppen ezért, ezeknek az összehasonlítása egyfajta szükségszerűség, lehetséges is a megfelelő metodikai módszerek bevetésével, ugyanakkor a levonandó következtetések némi fenntartással kezelendők, illetve ezek alkalmazása elővigyázatosságot igényel.

## Dr. Molnár Tamás

*Miért mérföldkő a Varsity-vizsgálat?*

Gyulladásos bélbetegségben direkt összehasonlító vizsgálat két biológiai szer között még sohasem volt. Vannak rá példák hasonló, immunmediált betegségekben, ahol már többször megpróbálták és vizsgálták – általában egyébként adalimumabbal szemben – új terápiák hatékonyságát. Gyulladásos bélbetegségben, ebbe eddig nem mert belekezdeni egyik cég sem. Ez az első olyan tanulmány, ahol két biológiai szer hatékonyságát, döntően biológiai szerre naiv populációban vizsgálták.

*Mi volt a vizsgálat célja?*

A vizsgálat célja az volt, hogy bizonyítsák: valamelyik a két szer közül jobb. Mivel ez egy cég szponzorálta vizsgálat, az sem titok, hogy ezt a vedolizumabot gyártó cég szponzorálta. Ők azzal a feltételezéssel indultak a csatába, hogy az ő szerük jobb lesz, mint a másik, ezért végezték el ezt a vizsgálatot. Hozzá kell tenni, hogy a vizsgálat korrekt körülmények között zajlott.

*Milyen eredményekkel zárult a vizsgálat?*

A cég várakozása bejött: összességében az elsődleges és másodlagos végpontok nagy részében is a vedolizumab hatékonyabbnak bizonyult. Az elsődleges végpont az 52. héten észlelt klinikai remisszió volt, itt szignifikánsan jobbnak bizonyult ebben a betegcsoportban a vedolizumab, és a nyálkahártya-gyógyulás szempontjából is szignifikáns különbség volt. Az a másodlagos végpont, ahol nem igazolódott statisztikailag különbség a két szer hatékonysága között, az a szteroidmentes remisszió volt.

*Mit lehet tudni a biztonságosságukról?*

Egy 1 éves vizsgálatról beszélünk, ami biztonsági szempontból nem annyira hosszú idő, de összességében mind a két szer biztonságos volt, nem volt különbség a két hatóanyag között.

*Az interjúk teljes egészében megtekinthetők a [www.gastro-news.hu](http://www.gastro-news.hu) oldalon.*

A beszámoló a Takeda Gyógyszergyár Zrt. támogatásával készült.

Dokumentum lezárásának időpontja: 2019 szeptember 9. HU/VED1909/0022



# ACILESOL

## 20 MG

GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ TABLETTA  
20 MG RABEPRAZOL-NÁTRIUM



**GYORS<sup>1</sup>**

**HATÉKONY<sup>2</sup>**

**MUKOPROTEKTÍV<sup>3</sup>**

**ÉTKEZÉSTŐL ÉS NAPSZAKTÓL  
FÜGGETLENÜL BEVEHETŐ<sup>3</sup>**

**KLOPIDOGRÉLLEL, WARFARINNAL  
EGYÜTT ADHATÓ<sup>3</sup>**

## VÉGY EGY JÓ KAPUST... GYOMORBARÁT VÉDELEM



### Acilesol 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta

[www.ogyei.gov.hu/acilesol 20mg](http://www.ogyei.gov.hu/acilesol_20mg)

**Bővebb információért olvassa el a gyógyszerek alkalmazási előírását!**

Az alkalmazási előírás elérhető az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet Gyógyszer adatbázisában. [www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis](http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis)

	Bruttó fogy. ár	Norm. tám. összeg	Tér. díj
Acilesol 20mg 28X	1197	631	566

Forrás: [www.oep.hu](http://www.oep.hu), 2019. szeptember 1-től érvényes árak

Hivatkozások:  
1: Acid suppression in gastro-oesophageal reflux disease: Why? How? How much and when? M P Jones Postgrad Med J 2002;78:465-468  
2: Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. Pantoflickova D1, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Jun 15;17(12):1507-14.  
3: Acilesol alkalmazási előírás

**TEVA**

### TEVA Gyógyszergyár Zrt.

4042 Debrecen, Pallagi út 13.  
Levelezési cím: 1134 Budapest,  
Váci út 29. Vision Towers.  
Telefon: (1) 288 6400, Fax: (1) 288-6410  
További információk: [www.teva.hu](http://www.teva.hu)

A dokumentum lezárásának  
dátuma: 2019.09.04.  
HU/ACIL/19/0010a



# Havi egy millió – van amikor sok, van amikor kevés

Dr. Hersényi László (MH Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály) tartott szimpóziumi előadást a fenti címmel a Magyar Gasztroenterológiai Társaság 61. Nagygyűlésén, Siófokon.

A figyelemfelkeltő címben az egy millió nem forintra utal, hanem gyógyszer mennyiségre. Receptköteles vagy recept nélkül is egyaránt kaphatók protonpumpagátló (PPI) készítmények, amik az elmúlt években rendszerint dobogós helyen szerepeltek a gyógyszerek között az eladási sorban. Az előadásban elhangzott, hogy milyen szempontból túl sok, és milyen szempontból túl kevés ez az 1 millió eladott doboz.

## Amikor sok...

Túlzott használat előfordulhat savfüggő kórképek és nem megfelelő javallat esetén. A számadatok is ezt mutatják: az elmúlt 10 évben 5 millióról 12 millióra nőtt a PPI-k évi fogyasztása, szemben a  $H_2$ -receptor-antagonista készítményekkel, amelyeknek az eladása konstans (1. ábra). Havonta csaknem 1 millió doboz PPI-t írunk fel, ezzel a PPI-k Magyarországon az egyik leggyakrabban felírt gyógyszer csoport. Egy olasz tanulmányban felmérték a kórházi felvételkor, a hospitalizáció alatt és távozáskor a PPI-k helytelen indikációval történő alkalmazásának arányát. Az eredmény magas százalékokat mutatott: gyakorlatilag nagyon kis arányban bírálták felül a kórházi ellátás során a PPI alkalmazásának helytelen voltát. A Honvédkórházban is végeztek hasonló felmérést: az esetek kb. 35%-ában volt megfelelő a javallat, míg az esetek közel 30%-ában mindenféle dokumentáció és javallat nélkül szedték a betegek a PPI-t. A nemzetközi és hazai adatok alapján úgy tűnik, hogy a betegek közel 30%-ánál indokolatlan a protonpumpa-gátló kezelés.

A PPI-k felesleges használatának elkerülése érdekében érdemes az alábbi kérdéseket figyelembe venni:

- Megfelelő-e a javallat?
- Valóban szükséges-e a hosszú távú PPI-kezelés?
- Csökkenthető-e a PPI adagja („step down”)?
- Elégés-e az enyhébb savgátlás?

## Amikor kevés...

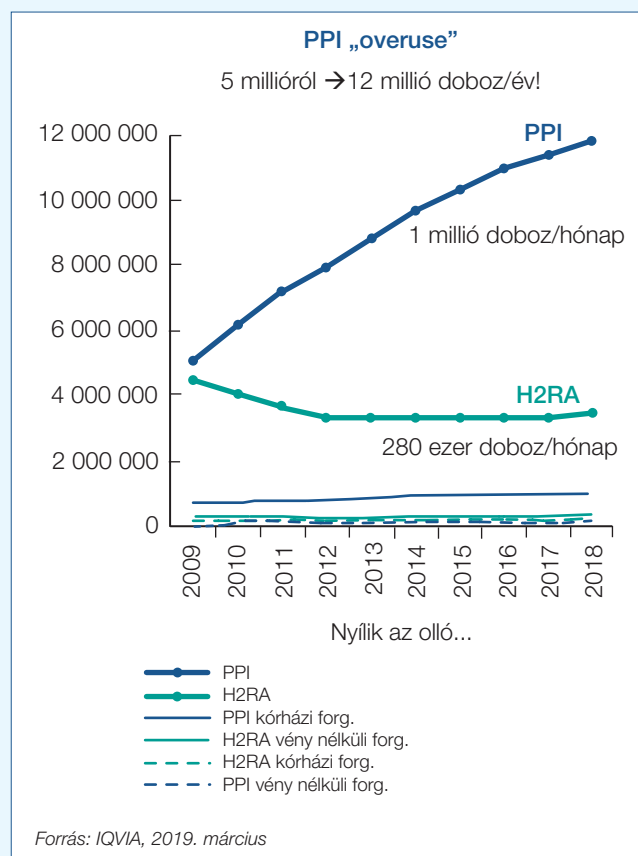
Előfordulnak olyan esetek is, amikor aluldozírozzuk, vagy nem alkalmazzuk a protonpumpagátlót, pedig szükség lenne rá. Ilyenkor sok esetben a gasztroprotekcio hiányáról beszélhetünk. Egy amerikai felmérésben vizsgálták, hogy milyen arányban változott két évtized

alatt a felső gasztrointesztinális (GI) vérzések következtében elvégzett sürgősségi endoszkópos vizsgálatok aránya: ez közel duplájára nőtt, a kórházi költségekkel együtt.

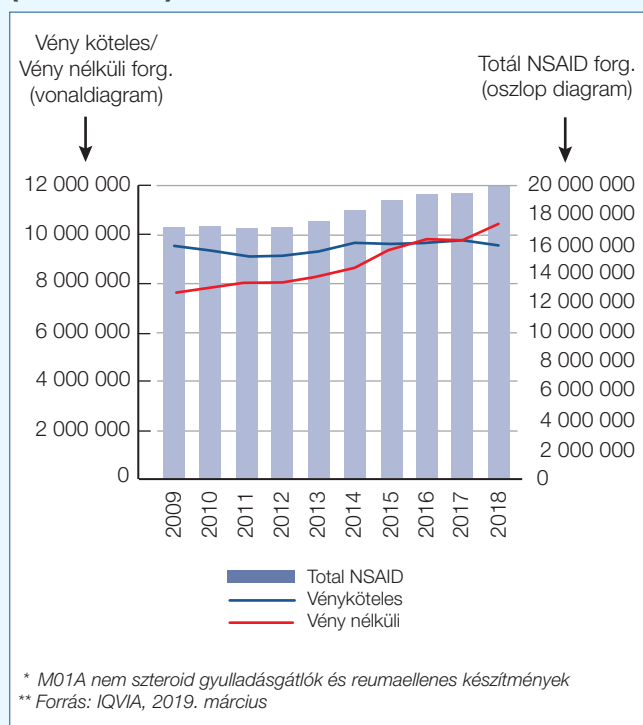
Az antitrombotikus kezeléseket illetően: 10 év alatt 11,5 millióról évi 15 millió eladott dobozra emelkedett a gyógyszerforgalom. Évente 15 millió doboz antitrombotikumot adnak el, míg PPI-ből az eladás 12 millió doboz/év. Warfarin esetén több mint 5x-ös a GI-vérzés kockázata, aspirin esetén 4x-es, clopidogrel esetén pedig több mint 2x-es, tehát jelentős kérdéssről van szó.

Szintén izgalmas kérdéskör a kettős trombocitaaggregáció-gátló kezelés (TAG). Itt a vérzés és a mortalitás 2,5x-esére nő, a vérzés és a stroke kockázata pedig több mint 4x-esére, tehát míg a kardiovaszkuláris védelem

**1. ábra: PPI és H2RA éves dobozforgalom alakulása Magyarországon (2009–2018)**



## 2. ábra: Vényköteles és vény nélküli NSAID\* forgalom Magyarországon dobozban (2009–2018)\*\*



biztosított, addig a vérzésveszély és a mortalitás jelentősen emelkedett.

Nemzetközi guideline javaslat alapján kettős TAG-kezelés esetén protonpumpa-gátló védelmet kell alkalmazni, azonban ez a gyakorlatban nem működik megfelelően.

Az új típusú antikoagulánsoknak (DOAC) közvetlen nyálkahártya-károsító hatásuk van, és ezen a területen is egyértelműek a kockázati tényezők: nagy dózisú DOAC, ulcerogén szerek egyidejű szedése, idős életkor, károsodott vesefunkció, illetve fontos hangsúlyozni az ismert gasztrointesztinális léziókat. Ezekkel a kockázati tényezőkkel szemben egyetlen protektív megoldás van: a protonpumpa-gátló kezelés.

Az antikoaguláns kezelés kockázatát GI szempontból a következő módokon tudjuk csökkenteni:

- Kockázati tényezők felmérése.
- Nagy kockázatú betegeknél a veszélyes kombinációk kerülése (NSAID, TAG, szteroid).
- *H. pylori* eradikáció.

Amennyiben mégis bekövetkezik a GI-vérzés K-vitamin-antagonista (VKA) szedése mellett, érdemes DOAC-ra váltani, ha pedig DOAC mellett fordul elő a vérzés, vagy VKA-ra, vagy a legkisebb kockázatú szerre, apixabanra válthatunk.

### NSAID-gastropathia

Az NSAID-k forgalmában is drámai növekedés történt, mely növekedés hátterében a vény nélkül kapható NSAID-ek forgalom növekedése áll. Egy évtized alatt 17 millióról évi 20 millió dobozra nőtt a használatuk (2. ábra). Az NSAID-t mára >50%-ban vény nélküli szerként alkalmazzák a betegek. Jól ismertek a kockázati tényezők (pl. korábbi szövődményes fekély; többszörös NSAID/ASA; nagy dózisú NSAID; antikoaguláns kezelés), amelyek mellett megnő a fekélyes szövődmények előfordulási kockázata.

NSAID szedése esetén hiba, ha figyelmen kívül hagyjuk a kockázati tényezőket, ha hibásan alkalmazzuk a H2RA-profilaxist vagy épp elmulasztjuk a PPI-profilaxist.

Fontos annak figyelembevétele, hogy míg a H2RA alkalmazásakor csak a duodenális fekély kivédése bizonyított, addig PPI esetén a gyomor- és nyombélfekélyek, valamint a fekély szövődményeinek kivédése is igazolt.

### Következtetések

Havi 1 millió PPI túl soknak mondható, ha azt nézzük, savfüggő kórképekben a step down kezelés alkalmazását figyelmen kívül hagyva használjuk a gyógyszert vagy megfelelő javaslat nélkül alkalmazzuk.

Túl kevésnek mondható, ha az antitrombotikus és NSAID-kezelések számára tekintünk és a gasztroprotektiót nézzük: a 36 millió dobozzal szemben PPI-ből csak évi 12 millió doboz fogy.

*Hersényi László professzor úr* előadása végén hangsúlyozta: nagyon úgy tűnik, hogy az erőtartalékainkat át kellene csoportosítani. A nem megfelelő indikációjú és a savfüggő kórképekhez képest a gasztroprotektióra kellene nagyobb arányban átcsoportosítani a PPI-kezelést.

A beszámoló a TEVA Gyógyszergyár Zrt. támogatásával készült.

A Zinc kód: HU/ACIL/19/0035 A lezárás dátuma: 2019. július. 26.

# Tisztelt Orvoscolléga!

A lapunk hasábjain zajló továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, ami 2 lapszám szakmai anyagára épül (vagyis 2 modulból áll), és 2019. december 31-ével ér véget. Aki mind a 2 modul tesztkérdéssorát helyesen tölti ki, az összesen 8 kreditpontot kap. Egy-egy modul helyes megoldása, vagyis a tesztkérdéssor 75%-ának helyes megválaszolása esetén részpontszám szerezhető. A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, gasztroenterológia, klinikai onkológia. A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet. Amennyiben részt kíván venni a lapunk által nyújtott kreditpontoszerző tanfolyamon, kérjük, hogy látogasson el az **orvosikreditpont.hu** internetes oldalra, ahol minden információt megtalál, hogy kitölthesse a tesztkérdéssort. Az oldalra való belépés regisztrációt követően lehetséges, mivel az oldal zárt szakmai portál. A regisztráció ingyenes.

A tesztkérdéssor megoldása által megszerzett kreditpontokról az **oftex.hu** internetes oldalon tájékozódhat.

**Beküldési határidő:** 2019. december 31.

## A mesenchymalis őssejt-transzplantáció hatásmechanizmusa és alkalmazása perianalis Crohn-betegség kezelésében *Bor Renáta dr.*

### 1. Mi a mesenchymalis őssejtterápia indikációja az alábbiak közül?

- A:** Terápiarezisztens pancolitis ulcerosa.
- B:** Proctitis ulcerosa.
- C:** Sztenotizáló vékonybél Crohn-betegség.
- D:** Perianalis Crohn-betegség.

### 2. Mi a mesenchymalis őssejtkezelés beadási módja?

- A:** Subcutan injekció.
- B:** Intravénás injekció.
- C:** Műtét során lokális infiltráció.
- D:** Szájon át tablettá formában.

### 3. Mi nem jellemző a mesenchymális őssejtek hatásmechanizmusára?

- A:** Sejt-sejt interakció útján fejti ki immunmodulátoros hatását.
- B:** Gátolja az effektor B-és T-lymphocyták, macrophagok és dendritikus sejtek aktivációját.
- C:** Elősegíti a szöveti regenerációt.
- D:** Differenciálni képes hámsejtek és fibroblastok irányába.
- E:** A citokinekhez kötődve gátolja azok hatását.

## Gyógyszer indukálta akut pankreatitisz *Dunás-Varga Veronika dr.*

### 4. Mik a szükséges kritériumok pancreatitis diagnosztizálásához?

- A:** Hasi fájdalom.
- B:** Pancreas enzimértékek minimum háromszoros emelkedése.
- C:** Kiszélesedett pancreas képe.
- D:** Mindhárom.
- E:** A háromból kettő.

### 5. Mi az ajánlott terápiás lépés pancreatitis kezelése során?

- A:** A beteget néhány napig koplaltatjuk.
- B:** Korai per os táplálás és per os folyadékpótlás.
- C:** Korai enterális táplálás és parenterális folyadékpótlás.
- D:** Korai parenterális táplálás és parenterális folyadékpótlás.

### 6. Mikor kezdjük antibiotikum adását?

- A:** Felvételkor, hogy megelőzzük az esetleges szuperinfekciót.
- B:** CRP emelkedő fázisában.
- C:** Láz esetén, ilyenkor a tenyésztés levétele sem szükséges.
- D:** Antibiotikum használat kerülendő, emelkedett PCT érték esetén megfontolandó.



**Mesenterialis panniculitistől akut hasig**  
**Orbán-Szilágy Ákos dr.**

**7. Mi jellemző a mesenterialis panniculitis tüneteire?**

- A:** Lehet tünetmentes.
- B:** Hasi fájdalom, láz, étvágytalanság, fogyás.
- C:** A tünetek hátterében gyakran a mesenterialis panniculitis mögött meghúzódó alapbetegség tünetei állnak.
- D:** Akut hasi kórkép formájában is megjelenhet.
- E:** A fentiek közül mindegyik.

**8. Melyik állítás igaz a mesenterialis panniculitis diagnózisával kapcsolatban?**

- A:** Radiológiai vizsgálat alapján mesenterialis panniculitisre utaló kép esetén nem szükséges további más betegség kizárása.
- B:** Diagnózisa biopsziás vizsgálaton alapszik és ezt minden esetben el is végzik.
- C:** Radiológiai vizsgálat csak utalhat a mesenterialis panniculitisre, azonban a diagnózis megerősítésében fontos, más hasonló megjelenést mutató betegség kizárása.

**9. Hasi fájdalmak miatt vizsgált betegnél CT-vizsgálattal mesenterialis panniculitist véleményeznek. Milyen háttérben álló további betegségre gondoljunk a diagnózis felállításakor?**

- A:** Leggyakrabban malignitás, főként lymphoma, lymphocytás leukaemia.

- B:** Mesenterialis thrombosis, vasculitis, iszkémiás károsodás.
- C:** Autoimmun betegség, mesenteriumot érintő gyulladásos folyamat.
- D:** Mindegyik válasz helyes.

**Extracorporalis immunmoduláns  
kezelések alkalmazása akut  
gasztroenterológiai kórképekben**  
**Földi Ildikó dr.**

**10. Mi jellemzi a citokinvihart?**

- A:** Az immunválasz diszregulációja.
- B:** Csak fertőzések váltják ki.
- C:** A kiváltó ok eliminálásával a citokinvihar is megszűnik.
- D:** Sosem okoz többszervi elégtelenséget.

**11. Milyen molekulákat képes megkötni a CytoSorb?**

- A:** Citokinek.
- B:** Bilirubin, epesavak.
- C:** Ammónia.
- D:** Mindegyik.

**12. Milyen kórképekben alkalmazták eddig sikeresen a CytoSorb kezelést?**

- A:** Sepsis.
- B:** ALF-ACLF.
- C:** Súlyos akut pancreatitis.
- D:** Mindegyik.

# KORSZERŰ MEGOLDÁS KRÓNIKUS PANCREATITIS ESETÉN

## Közel 100% Lipáz kioldódás<sup>1</sup>

Minitablettákat tartalmazó kapszula a gyomron történő áthaladás közben megvédi az enzimeket, amelyek így a vékonybélben maximális hatást fejthetnek ki.<sup>2</sup>



## Alkoholfogyasztással összefüggő krónikus pancreatitis

Az esetek 50–84%-ában az alkohol az egyik legfontosabb tényező, az alkoholfogyasztás fontos patogenetikai faktor a krónikus pancreatitis progressziójában.<sup>3</sup>



## Diagnosztizált maldigestió esetén

Funkcionális teszt elvégzése nélkül, a klinikai tünetek triásha is elégséges a hasnyálmirigy exokrin elégtelenség megállapításához.<sup>4</sup>



Írja fel Ön is krónikus pancreatitises betegeinek a Pangrol 25000-t, a megfelelő enzim pótlás támogatása érdekében!<sup>2</sup>



1. Böhm R et al Therapiewoche 1995, 33: 1–7 2. Pangrol 25 000 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula alkalmazási előirat 2014.10.02 3. Takács T Orv. Hetil., 2015, 156(7), 262–288 4. Szűcs Á, Hegyi P 2015 Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (<http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis>) honlapján. Az OGYÉI honlapon keresztül történő elérési útvonal: <http://www.ogyei.gov.hu> > Információ; Gyógyszer-adatbázis > Gyógyszer neve, a keresés indítása Lezárás dátuma: 2019.09.04. Érvényesség dátuma: 2021.09.04. Kiadhatóság: Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN).



PANGROL®



BERLIN-CHEMIE MENARINI  
GASZTROENTEROLÓGIA



BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

Innovációval az életminőség javításáért.

Berlin-Chemie/A.Menarini Kft.  
2040 Budaörs Neumann J. u. 1.  
Tel.: 23/501-301



# Iberogast®

gyógynövények  
erejével

## Funkcionális diszpepszia tüneti kezelésére



### Gyógynövényes megoldás emésztési panaszokra:

- Elernyeszti a görcsös gyomor izmokat
- Aktiválja a renyhe gyomor izmokat
- Csökkenti a gyomor érzőidegeinek túlzott érzékenységet
- Gyulladáscsökkentő
- Antioxidáns hatású
- Szélhajtó hatású



Elérés az Iberogast® készítmény alkalmazási előírásához: A hatályos „alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet ([www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/](http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/)) honlapján. Egészségügyi szakemberek számára készült ismertető anyag. Vény nélkül kapható gyógyszer. Bayer Hungária Kft., 1123 Budapest, Alkotás u. 50. L.HU.MKT.CC.09.09.2019.2065

